



© 2011 The Authors
© 2011 Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 10 (3): 182 - 217
ISSN 0717 7917
www.blacpma.usach.cl

Revisión | Review

Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales

[Anti-inflammatory Activity of Natural Products]

Harold Alberto GÓMEZ ESTRADA,¹ Karina Noreica GONZÁLEZ RUIZ² y José Domingo MEDINA²

¹*Grupo de Investigación en Química de Medicamentos. Programa de Química Farmacéutica
Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias- Colombia.*

²*Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela.*

Contactos / Contacts: Harold GÓMEZ ESTRADA E-mail address: hgomeze@unicartagena.edu.co

Abstract

Some natural products have been reported effects on the production of proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-6, IL-8, GM-CSF and TNF- α), enzyme mediators (MMP-3, MMP-13, iNOS and COX-2) and their catabolites (NO and PGE₂). These activities have been associated with inactivation of NF- κ B by preventing I κ B α phosphorylation and degradation, or regulation of AP-1 transcription factors, which may be the mechanistic basis for the anti-inflammatory effects of some compounds. This article tries to review the behavior of various medicinal plants or isolated compounds, whose anti-inflammatory action is known by previous trials carried in a number of *in vivo* and *in vitro* experimental inflammatory models.

Keywords: Inflammation, Inflammatory mediators, Medicinal plants, Antiinflammatory drugs, Natural products

Resumen

Se ha reportado que algunos productos naturales presentan efectos sobre la expresión de: citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, IL-8, GM-CSF and TNF- α), enzimas mediadoras (MMP-3, MMP-13, iNOS y COX-2) y catabolitos (NO y PGE₂). Esta actividad ha sido asociada con: la inactivación del NF- κ B, por la prevención de la fosforilación- degradación de I κ B α , o la regulación ciertos factores de transcripción, entre otros, lo cual constituye el mecanismo de acción de tales compuestos. En este trabajo se da una visión general de la química y los diferentes modelos *in vivo* e *in vitro* de evaluación del proceso inflamatorio de compuestos de origen natural.

Palabras Clave: Inflamación, Mediadores de la inflamación, Plantas medicinales, Fármacos antiinflamatorios, Productos naturales

Recibido | Received: 20 de diciembre de 2010.

Aceptado en versión corregida | Accepted in revised form: 15 de Marzo de 2010.

Publicado en línea | Published online: 30 de Mayo de 2011.

Este artículo puede ser citado como / This article must be cited as: Harold GÓMEZ ESTRADA, Karina Noreica GONZÁLEZ RUIZ y José Domingo MEDINA. 2011. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 10(3): 182 – 217.

GLOSARIO

AAS	Ácido acetilsalicílico
AINEs	Anti-inflamatorios no esteroideos
AMP	Adenosina 5' monofosfato (<i>Adenosine 5'-monophosphate</i>)
AMPC	AMP cíclico (<i>cyclic AMP</i>)
AP-1	Activador de proteína 1 (<i>Activator protein-1</i>)
AR	Artritis reumatoide
BACE-1	Enzima beta secretasa 1
BHT	Butil-hidroxil-tolueno
CINC-1	Neutrófilo quimioattractor-1° inducido por citoquinas
COX	Enzima ciclooxigenasa, como COX-1, COX-2 y COX-3
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo
cyp 450	Citocromo P450 (<i>Cytochrome P450</i>)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
EDRF	Factor relajante derivado del endotelio
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (<i>Epidermal growth factor</i>)
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELAM-1	Molécula de adhesión del leucocito al endotelio
eNOS	Enzima óxido nítrico sintasa endotelial (<i>endotelial NO sintasa</i>) o NOS III
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en inglés COPD, <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
FDA	Administración de alimentos y medicamentos, Estados Unidos (<i>Foods and Drugs Administration</i>)
G	Ginsenosido (p.e. GR _{h1} se corresponde con ginsenosido Rh ₁)
GCs	Glucocorticoides
GM-CSF	Factor estimulante de colonias-granulocito/macrófago
GRO	Oncogen relacionado con el crecimiento (<i>Growth- related oncogene</i>)
GTP	Guanosín trifosfato
HETE	Ácidos hidroxiiecosatetraénicos
HTS	Screening de alto rendimiento
ICAM-1	Molécula 1 de adhesión intercelular (<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>)

IC ₅₀	Concentración inhibitoria media
IFN γ	Interferón gamma (<i>Interferon</i>)
IKK	Quinasa de la proteína I κ B
IL	Interleuquina (<i>Interleukin</i>), como la IL _{1β}
iNOS	Isoforma inducible de la oxido nítrico sintasa (<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>) o NOS II
IRA	Activador natural del receptor de la interleucina 1 (<i>The natural interleukin receptor activation</i>)
I κ B	Proteína inhibidora de NF- κ B (<i>NF-κB Inhibitory Protein</i>)
JNK	Quinasa <i>c c-Jun</i> (<i>NH₂-terminal kinase</i>)
LOX	Lipooxigenasa
LPS	Lipopolisacáridos de bacterias <i>gram</i> -negativas
LT	Leucotrieno
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos (<i>Mitogen-activated protein kinase</i>)
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MMP	Metaloproteinasa
MMP-3	Metaloproteinasa-3 o estromalisina
mRNA	RNA mensajero
MTT	Metiltetrazolio
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido (abreviado NAD ⁺ en su forma <u>oxidada</u> y NADH en su forma <u>reducida</u>)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (también abreviado como NADP ⁺)
NF- κ B	Factor nuclear <i>kappa</i> B (<i>Nuclear factor-kappa B</i>)
NO	Óxido nítrico (<i>Nitric oxide</i>)
nNOS	Óxido nítrico sintasa neuronal o NOS I
NOS	Óxido nítrico sintasa
N ₂ O ₃	Anhídrido nítrico
ODC	Ornitina descarboxilasa
ONOO ⁻	Peroxinitrito
OMS	Organización Mundial de la Salud
O ₂ ⁻	Anión superóxido
PAF	Factor activador plaquetario (<i>Platelet-activating factor</i>)
PCR	Proteína C reactiva
PG	Prostaglandina, como la PGE ₁ , PGE ₂ , PGF _{1α} , PGG ₁ , etc.
PGI ₂	Prostaglandina I ₂ o prostaciclina
PI3K/Akt	Sistema enzimático fosfatidilinositol 3 quinasa/ proteína quinasa B

PK	Proteína quinasa (<i>Protein kinase</i>)
PKC	Proteína quinasa C
PLA ₂	Fosfolipasa A ₂
PMA	Acetato de miristatoforbol
PMN	Neutrófilos polimorfonucleares
PPAR γ	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
RANTES	Regulador de la activación de expresión y secreción de células T normales (<i>Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted</i>)
RNS	Especies reactivas de nitrógeno (<i>Reactive nitrogen species</i>)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (<i>Reactive oxygen species</i>)
STAE	Señales de transducción y los activadores de proteínas de transcripción
TGF β	Factor- β transformador de crecimiento (<i>Transforming growth factor-β</i>)
TNF- α	Factor de necrosis tumoral-alfa (<i>Tumor necrosis factor- alpha</i>)
TPA	Acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (<i>12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate</i>)
TX	Tromboxano, por ejemplo tromboxano TXA ₂ (<i>Tromboxane A₂</i>)
TZD	Tiazolidindionas
VCAM-1	Molécula 1 de adhesión de las células vasculares (<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>)
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

INTRODUCCIÓN

La actividad antiinflamatoria ha despertado en los últimos años un gran interés científico en el área farmacológica, principalmente en virtud de la capacidad potencial de ciertos compuestos de interferir en la evolución de enfermedades que cursan con procesos inflamatorios. La inflamación fue descrita por Celsus en el año 10 antes de Cristo como enrojecimiento e hinchazón con calor y dolor (*rubor et tumor cum calore et dolore*). El proceso inflamatorio involucra una serie de eventos inespecíficos que pueden ser provocados por numerosos estímulos o agresiones del medio (ej.: agentes biológicos, isquemia, interacciones antígeno - anticuerpo, traumatismos, lesiones térmicas o fisicoquímicas de otra índole, etc.). Cada tipo de estímulo provoca una respuesta característica que constituye una variante relativamente menor del mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta esta usualmente acompañada por conocidos signos clínicos como tumefacción (edema), rubor, calor, dolor espontáneo a la palpación y desorden de la función tisular. La respuesta inflamatoria ocurre en tres fases distintas, cada una mediada aparentemente por diferentes mecanismos:

- (1) Una fase transitoria aguda, caracterizada por vasodilatación local, hiperemia activa e incremento en la permeabilidad capilar,
- (2) Una fase subaguda tardía, visiblemente caracterizada por un periodo de hiperemia pasiva, infiltración de leucocitos y fagocitos y,
- (3) una fase proliferativa crónica, en la cual ocurre degeneración de tejidos, lesión endotelial y fibrosis (Fridovich, 1997).

La inflamación es un mecanismo fisiopatológico básico, la magnitud de la respuesta inflamatoria es crucial pues una respuesta inflamatoria insuficiente resulta en inmunodeficiencia, lo cual puede conducir desde una infección hasta cáncer. Por otro lado una excesiva respuesta inflamatoria causa morbilidad y mortalidad en enfermedades tales como, arteriosclerosis, tromboembolismo, enfermedad arterial coronaria, cerebral y periférica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, entre otras (Nathan, 1987).

En los últimos años ha sido creciente la cantidad de publicaciones e investigaciones alrededor de la comprensión de los mecanismos y de las moléculas involucradas en el proceso inflamatorio. El desarrollo de la biología molecular ha permitido

estudiar numerosas enzimas y mediadores involucrados en el Proceso, midiendo la expresión o evaluando las señales bioquímicas y fisiológicas que se activan en respuesta a un estímulo específico. En el proceso global intervienen muchos mecanismos, algunos mediados por una variedad de moléculas de señalización, además de la activación de los factores de complemento (Nathan, 2002). Los mediadores pertenecen a diferentes clases químicas, tales como aminas biógenas (histamina, serotonina), proteínas y péptidos (enzimas hidrolíticas, citoquinas, factores de crecimiento, factores activadores de colonia, factores de complemento, anticuerpos, quininas), especies reactivas de oxígeno (ROS, anión superóxido, hidróperóxido, radicales hidroxilos), y lípidos (factores activadores de plaquetas, prostanoïdes, leucotrienos). Estos mediadores inician, mantienen, agravan y modulan el curso de un gran número de enfermedades humanas. Además de un enorme número de mediadores proinflamatorios, la complejidad de tales procesos son incrementados adicionalmente por la participación de mecanismos antiflogísticos e inmunomodulatorios (ej. la liberación de esteroides antiinflamatorios e inmunosupresivos de la corteza adrenal) y por el hecho que entre una clase de mediadores algunos miembros podrían actuar de forma antiinflamatoria: ej. el ácido 15-R-hidroxi-eicosatetraenoico (15(R)-HETE) y lipoxinas de los productos de la cascada del ácido araquidónico o la interleukina-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-10, IL-12 e IL-13 de la familia de citoquinas, las cuales ejercen acciones pro y antiinflamatorias dependiendo de su participación en la respuesta inmuno-específica (Gilmore, 2006; Safayhi and Sailer, 1997).

La habilidad para desencadenar una reacción inflamatoria es esencial para la supervivencia de los organismos, dado los innumerables agentes patógenos y lesivos ambientales existentes, aunque en algunas situaciones y enfermedades tal reacción puede llegar a ser exagerada y sin un aparente beneficio para el organismo (Goodman *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 1996). El entendimiento de cómo el proceso inflamatorio es activado y como es contenido son elementos claves para desarrollar estrategias para bloquear o reducir la respuesta inflamatoria.

Ahora bien, dentro del contexto de los productos naturales antiinflamatorios, la medicina tradicional se ha utilizado para tratar y cuidar a pacientes con enfermedades que conllevan a procesos inflamatorios. En este sentido, la medicina tradicional en la actualidad, es ampliamente usada en el mundo; por ejemplo, en África su uso está por encima de 80%,

en China alrededor del 40%, mientras que en Asia y América Latina, las poblaciones continúan usando la medicina tradicional, como resultado de circunstancias históricas y creencias culturales, incluso muchos países desarrollados utilizan más que la medicina tradicional, la medicina complementaria y alternativa así: 75% en Francia, 70% en Canadá, 48% en Australia, 42% en USA y 38% en Bélgica (OMS, 2002).

DISCUSION

1. Células que participan en el proceso inflamatorio

Existen dos tipos de células implicadas en la inflamación, unas que se encuentran en forma permanente en los tejidos, como son los mastocitos y las células endoteliales, y otras que pueden migrar y acceden al sitio afectado desde la sangre, como son los neutrófilos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y linfocitos. Estas células producen una gran cantidad de moléculas activas que, de manera directa o indirecta, son mediadores del proceso inflamatorio. A continuación veremos cómo se biosintetizan estas moléculas y su rol en el importante proceso fisiológico de la inflamación.

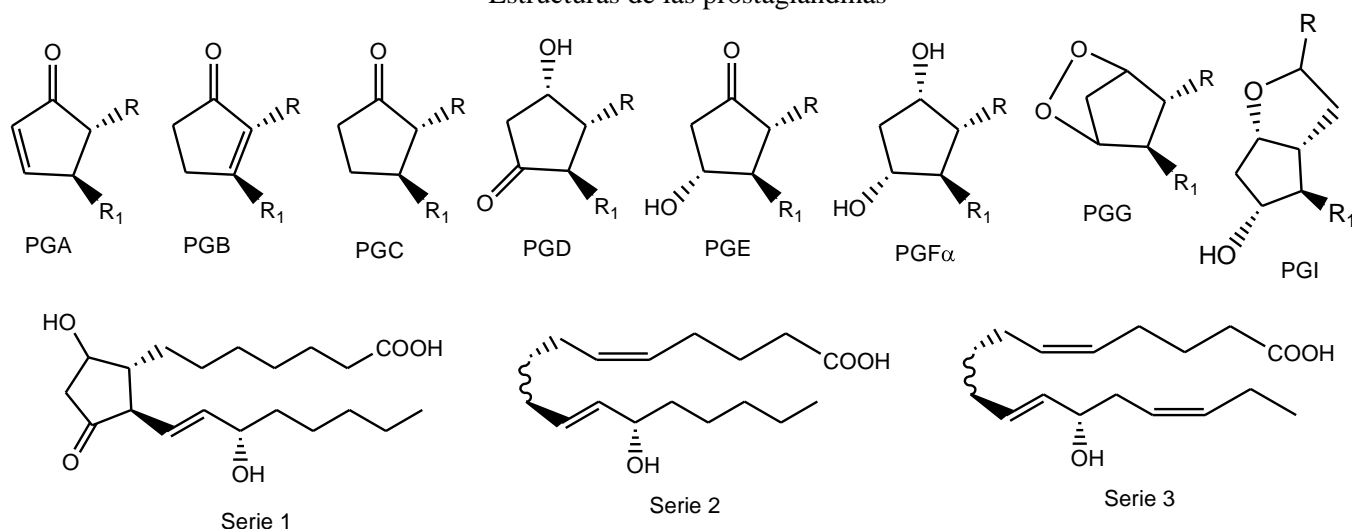
1.1. Las prostaglandinas (PGs)

En Goodman *et al.*, 2001, se describen parte de los datos históricos sobre las investigaciones que dieron inicio al estudio de las PGs. Los autores indican que en 1933, Von Euler y Goldblatt, independientemente, establecieron que la fracción lipídica del semen el cual

contenía pequeñas cantidades de sustancias que ejercen potentes efectos sobre la musculatura lisa y disminuían la presión sanguínea cuando se inyectaban a los animales, además identificaron el material activo como una mezcla de ácidos liposolubles la cual denominó prostaglandinas. Estos ácidos se conocen por la sigla PG seguida de las letras E, F, A o B y un índice numérico que puede ser seguido de una letra griega. Las PGs son reguladores bien conocidos del crecimiento de la célula. Constituyen una familia de compuestos que se generan en muchos tejidos, se sintetizan a partir del ácido araquidónico por la acción de diferentes enzimas como las ciclooxigenasas (COXs) (Nelson, 1974).

La vía por la cual el ácido araquidónico se metaboliza a eicosanoides depende del tejido, del estímulo y de la presencia de inductores o inhibidores endógenos y farmacológicos (Smith *et al.*, 1996). En 1962, Bergström y Samuelsson, dilucidaron las estructuras de varias PGs como el caso de PGE₁ y la PGF_{1 α} , pronto se identificaron otras PGs y se supo que son ácidos carboxílicos de 20 átomos de carbono y que poseen un anillo de cinco miembros, grupos oxigenados en el anillo y una, dos o tres insaturaciones en las cadenas laterales (Figura 1), congéneres del ácido 15(*S*)-hidroxi-13-*trans*-protenónico. Saber que las PGs constituyen solo una parte de los productos fisiológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico, permitió el descubrimiento del tromboxano A₂ (TXA₂), de la prostaciclina (PGI₂) y de los leucotrienos (LTs) (Bergström *et al.*, 1963).

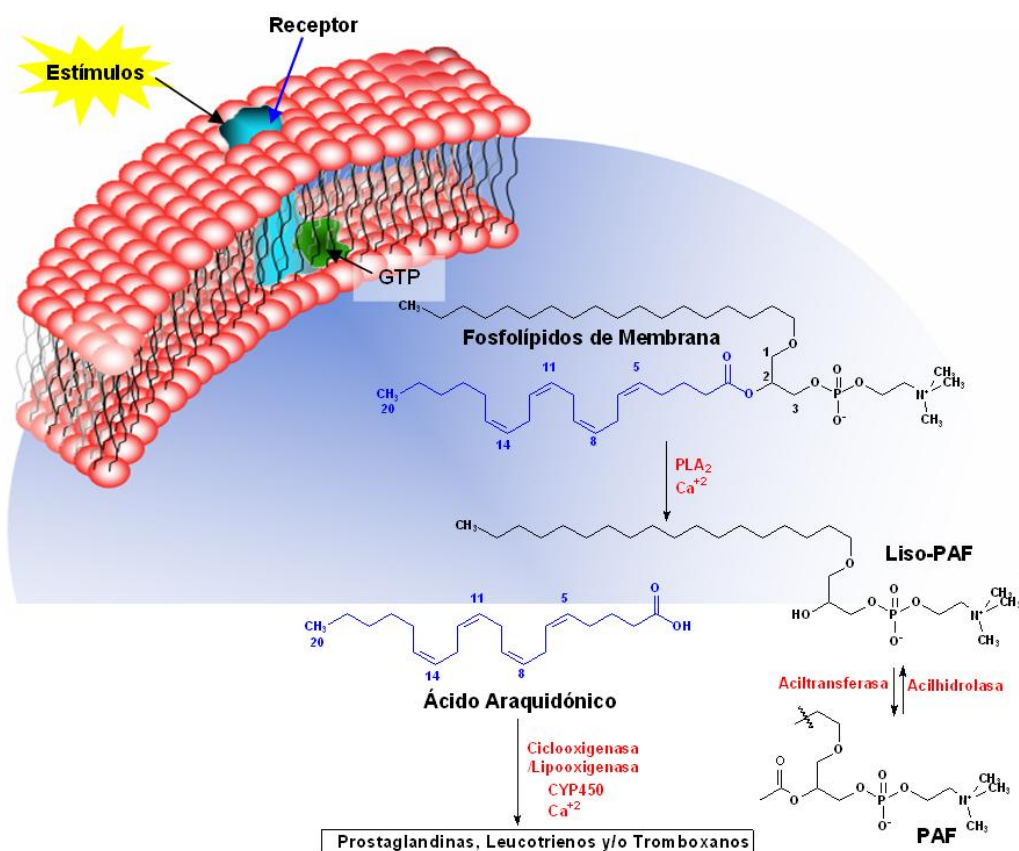
Figura 1
Estructuras de las prostaglandinas



Las hormonas, autacoides y otras sustancias, intensifican la biosíntesis de los eicosanoides al interactuar con los receptores en la membrana plasmática, los cuales acoplan con las proteínas reguladoras de unión, como la proteína G. El resultado es la activación de fosfolipasas o incremento de las concentraciones de ión calcio (Ca^{+2}) intracelular que culmina con la activación de las fosfolipasas. Se piensa que estímulos físicos hacen también que

penetre Ca^{+2} a la célula que activa a la fosfolipasa A_2 (PLA_2), la cual hidroliza el enlace éster de fosfolípidos de membrana con la liberación de ácido araquidónico, el cual es metabolizado rápidamente hasta obtener productos oxigenados, por acción de las COX, o algunas lipooxigenasas (LOX) o citocromo P450 (*cyp* 450) y producción de PGs, TXs y/o LTs (Figura 2) (Smith *et al.*, 1996).

Figura 2. Mecanismos de señalización en la biosíntesis de las PG.



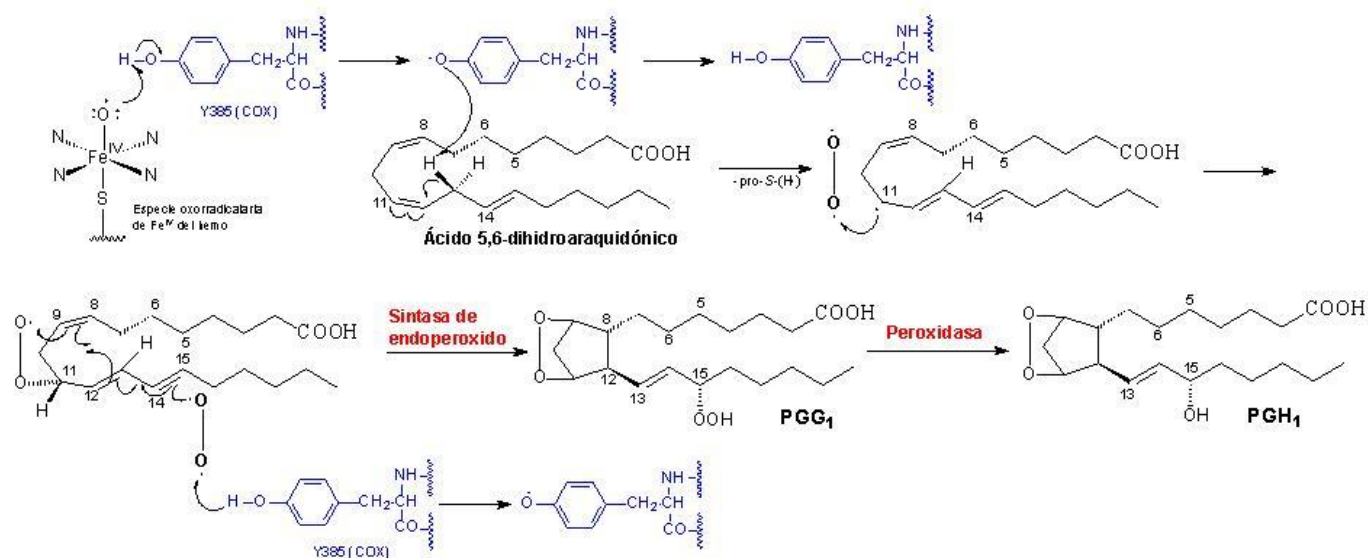
Existen tres isoformas de la enzima ciclooxigenasa que son: COX-1, COX-2 y COX-3. La enzima COX-1 se expresa de manera constitutiva en casi todas las células. La enzima COX-2 no se encuentra normalmente pero pueden ser inducida por estímulos proinflamatorios, algunos factores séricos, citocinas y factores de crecimiento y se considera que es principalmente responsable de la síntesis de los mediadores prostanoides del dolor, la inflamación y la fiebre, efecto que es inhibido por la administración de

glucocorticoides (GCs) como la dexametasona. Por otro lado la enzima COX-3, una isoforma de la COX-1, conocida con el nombre de la COX-1b o variante de la COX-1 (COX-1v), al parecer juega un papel en el proceso antiinflamatorio y su inhibición explicaría el alivio del dolor y la reducción de la fiebre producida por los AINEs. Las COXs poseen dos actividades diferentes: una de sintasa de endoperóxido que oxigena y produce una estructura en anillo, en el ácido graso precursor para formar endoperóxido cíclico de

PGG₁, y una actividad de peroxidasa que transforma la PGG₁ en PGH₁ (Figura 3). Las PGG₁ y PGH₁ son muy inestables, por acción enzimática se transforman

en PGI, TXA, PGE, PGF y PGD (Bergström *et al.*, 1963; Funk, 2001).

Figura 3. Biosíntesis de prostaglandinas



1.2. Las citoquinas

Las citoquinas representan un grupo multifuncional de sustancias mensajeras que transportan información de una célula a otra, responsable de la inducción de varias enzimas, como por ejemplo la óxido nítrico sintetasa (NOS) y la anteriormente mencionada COX-2. Pertenecen a una familia de proteínas secretadas por las células de inmunidad innata y adaptativa que median muchas de sus funciones. Se ha identificado más de 100 miembros de la familia de citoquinas y sus receptores específicos. Generalmente las citoquinas pueden ser clasificadas como pro o anti-inflamatorias dependiendo de la vía en la que participen en la inflamación; por ejemplo, en el grupo de las citoquinas pro-inflamatorias tenemos la interleuquina 1 β (IL_{1 β}), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las IL₆ e IL₈, involucradas en la iniciación y amplificación de los procesos inflamatorios, determinantes fisiopatológicos de la sepsis y el shock séptico; en el endotelio estas citoquinas, favorecen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y adherinas) para monocitos y neutrófilos, permitiendo su posterior migración tisular. En el grupo de las citoquinas anti-inflamatorias tenemos la

IL₁₀, el factor- β transformador de crecimiento (TGF- β) y el activador natural del receptor de la interleuquina 1 (IRA), los cuales modulan negativamente los eventos inflamatorios (Grisham *et al.*, 1999; Szekanecz *et al.*, 2006).

Las citoquinas son producidas tanto por células fijas como por células del sistema circulatorio (mastocitos, macrófagos y neutrófilos). Una citoquina a su vez induce su propia producción y la de otras citoquinas, a través de la activación de algunos factores de transcripción nuclear como son: el factor nuclear κ B (NF- κ B), el factor activador de proteína-1 (AP-1) y algunas proteínas con actividad quinasa (PK), como proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína quinasa C (PKC), que regulan muchos genes indispensables para el mantenimiento de la inflamación. Un grupo de quimiocinas, como son: IL₈, eotaxin, oncogene relacionado con el crecimiento (GRO), el neutrófilo quimioattractor-1 inducido por citoquinas (CINC-1) y el regulador de la activación de expresión y secreción de células T normales (RANTES), con la habilidad de incrementar la llegada de leucocitos al sitio de inflamación vía interacción con receptores acoplados

con GTP. Las citoquinas también pueden ser responsables por la inducción de algunos receptores como es el caso del factor activador plaquetario (PAF) y de IL₂ y de moléculas de adhesión como las E-selectinas, α y β integrinas, la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula 1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1) (Karima *et al.*, 1999).

Las citoquinas TNF- α e IL_{1 β} constituyen los principales mediadores de respuesta biológica a los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos y otros estímulos infecciosos. Estas citoquinas producen muchas de las mismas reacciones inflamatorias que incluyen inducción de fiebre, sueño y anorexia, movilización y activación de leucocitos polimorfonucleares, inducción de las enzimas COXs y lipooxigenasa, incremento en la expresión de moléculas de adhesión celular, activación de linfocitos B y T y células asesinas naturales, y estimulación en la producción de otras citoquinas. Por otro lado, estos agentes también pueden contribuir en la fibrosis y degeneración tisular propias de la fase proliferativa crónica de la inflamación, estimulación de la proliferación de fibroblastos, inducción de collagenasa y activación de osteoblastos y osteoclastos. Ambas, TNF- α e IL₁, incrementan la expresión de varios tipos de genes, probablemente o en parte quizá, por medio de activación de factores de transcripción tales como NF- κ B y AP-1. NF- κ B existe en la mayoría de las células como complejos homo y heterodiméricos de p50 y p65 subunidades proteínicas y permanece inactivo en el citoplasma de las células asociado con la proteína inhibidora de NF- κ B (I κ B). Una vez activado, el NF- κ B puede migrar al núcleo y estimular la transcripción específica de determinados genes mediadores de procesos inflamatorios, respuesta auto-inmune, proliferación celular, y apoptosis (genes reguladores de la producción de citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular y enzimas pro-inflamatorias como iNOS y COX-2). NF- κ B, juega un importante rol en la inflamación, por regulación de los genes involucrados en estos procesos (Gilmore, 2006).

Las citoquinas, quimiocinas y sus receptores, así como también algunas proteínas citoplasmáticas como la serina/treonina k (IKK, enzima que fosforila I κ B y consecuentemente activa NF- κ B), el sistema enzimático fosfatidil-inositol 3 quinasa/proteína quinasa B (PI3K/Akt, que a su vez activa IKK) y el complejo I κ B/NF- κ B, están involucrados en la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias,

incluyendo: sepsis, AR, arteriosclerosis, EPOC (en inglés se llama COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) y asma; es por ello, que estas moléculas constituyen un excelente blanco para la búsqueda de fármacos anti-inflamatorios (Gilmore, 2006).

1.3 Especies reactivas de nitrógeno (RNS): El óxido nítrico (NO)

Tras conocerse a finales de la década de los ochenta que el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) es el óxido nítrico (escrito NO[•] o simplemente NO), se incrementó el interés por esta molécula. El NO regula numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la neurotransmisión, la contractilidad del músculo liso, la reactividad plaquetaria y la actividad citotóxica de las células inmunes. Por otro lado, se ha encontrado elevados niveles de NO en patologías como artritis reumatoidea, inflamación crónica intestinal, shock séptico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral e infarto del miocardio. Esto proporciona los fundamentos para el diseño de fármacos que modulen selectivamente concentraciones de NO. La Figura 4 resume los efectos regulatorios, protectivos y dañinos del óxido nítrico (Grisham *et al.*, 1999)

El NO es un gas radical libre de fácil difusión, con vida media de 10 a 20 segundos, producido de forma endógena por una gran variedad de células. Es sintetizado en cantidades equimoleculares por una familia de óxido-reductasas conocidas como NOS, a partir del aminoácido L-arginina, NADPH y oxígeno. Se conocen tres isoenzimas de la NOS, una de ellas es inducible (iNOS), también denominada de tipo II (NOS II); es una enzima no dependiente de calcio, la cual puede ser inducida en macrófagos, hepatocitos, neutrófilos y en células de la musculatura lisa y del endotelio vascular, como respuesta a diferentes estímulos inmunológicos tales como el interferón gamma, el TNF- α y el LPS bacteriano y ser inhibida por GCs. La isoforma iNOS cataliza la producción de gran cantidad de NO, que puede ser tóxico en ciertas circunstancias o para ciertos grupos celulares. El NO puede funcionar como una molécula pro-inflamatoria, mediante la activación de las enzimas COX y con ello aumentar la producción de las PGs (Gilmore, 2006).

Existen otras isoformas de la enzima NOS, la de tipo constitutiva endotelial (eNOS, también conocida como NOS III) y la constitutiva/variable neuronal (nNOS o NOS I). Estas enzimas producen NO en pequeñas cantidades y son las responsables de los niveles normales de este gas en el organismo, entre cuyas funciones resaltamos su participación en

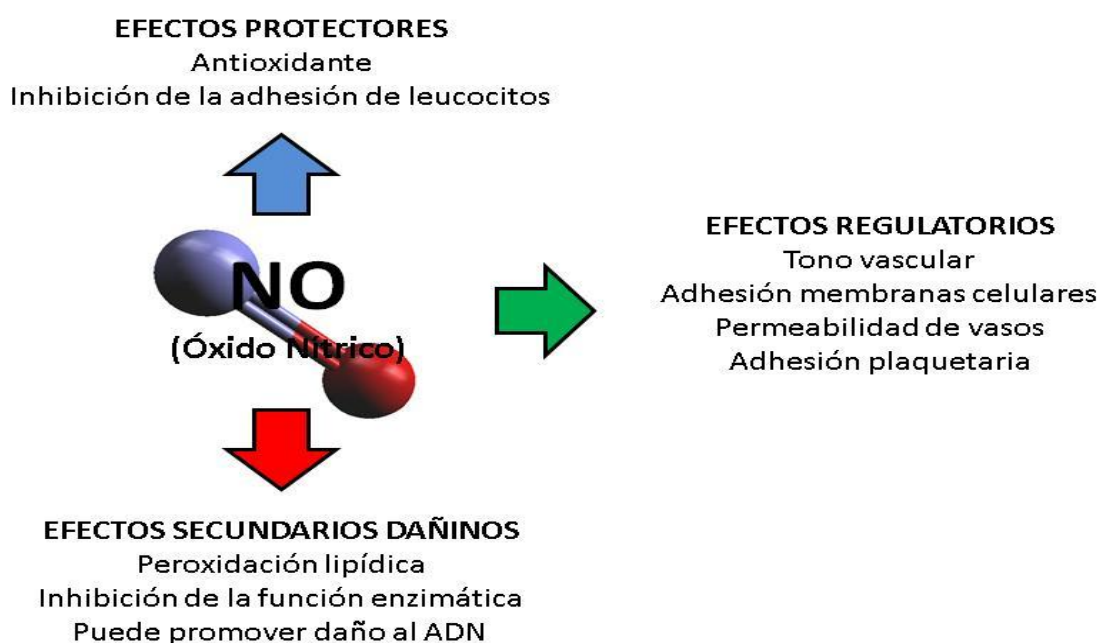
diversos procesos de neurotrasmisión, la transducción de señales y la relajación del músculo liso vascular y su participación como una sustancia anti-inflamatoria a través de varios mecanismos, por ejemplo, el NO puede inhibir la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular, lo que impide su entrada al tejido lesionado (Grisham *et al.*, 1999).

2. Inhibidores de la biosíntesis de eicosanoides

Muchas de las fases biosintéticas descritas anteriormente pueden ser bloqueadas por fármacos. La

inhibición de la PLA₂ disminuye la liberación de ácido araquidónico y, con ello, la síntesis de todos los metabolitos activos. La PLA₂ es activada por Ca⁺² y por calmodulina y su acción puede ser inhibida con medicamentos que disminuyan la disponibilidad del ión mencionado, como se discutirá en la sección correspondiente a medicamentos antiinflamatorios (Smith *et al.*, 1996).

Figura 4. Efectos regulatorios, protectivos y dañinos del NO



3. Enfermedades inflamatorias

Ciertas patologías cursan con procesos inflamatorios tales como: la artritis reumatoidea, el asma, enfermedad inflamatoria intestinal, la EPOC, bronquiectasias (ej. fibrosis quística), tuberculosis, enfermedad inflamatoria pélvica, psoriasis, uretritis, cervicitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, entre otras. Algunas de estas enfermedades son descritas a continuación.

Hoy en día se conoce que una excesiva respuesta proinflamatoria (o deficiente respuesta antiinflamatoria) es importante en un gran número de patologías (Esch, 2000). Igualmente, una deficiente respuesta proinflamatoria (o excesiva respuesta antiinflamatoria) podría resultar insuficiente para

eliminar organismos patógenos invasores, lo que conduciría igualmente a efectos deletéreos. Un resultado adverso adicional de la respuesta antiinflamatoria es el periodo de relativa inmunosupresión (además conocido como inmunoparálisis o síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria después de un daño). El prolongado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria puede ser asociado con una excesiva morbilidad y mortalidad debido al aumento del riesgo para infecciones nosocomiales.

3.1. Artritis reumatoidea

Es una enfermedad que causa dolor, entumecimiento, inflamación y a veces deformación de las articulaciones. Se produce comúnmente en los dedos de los pies y de las manos, muñecas, codos, hombros, caderas y rodillas. En general afecta la misma articulación a ambos lados del cuerpo. La artritis reumatoidea en general comienza en las primeras etapas de la edad adulta, o en la edad madura, sin embargo, a veces no se manifiesta sino hasta la edad avanzada. Puede producirse un solo ataque, pero es más frecuente que el problema aparezca y desaparezca en episodios repetidos. La enfermedad no se puede curar, pero existen medicamentos que pueden reducir la frecuencia y severidad de los ataques. El TNF- α parece ejercer un papel central en la patogénesis de esta enfermedad, junto con la remodelación tisular inducida por la matriz metaloproteinasas (MMP), la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la sobreproducción de NO (Imaizumi, 2008; Tham *et al.*, 2003).

3.2. Asma

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la obstrucción generalizada y reversible de las vías aéreas respiratorias, inducida por una variedad de estímulos. Se manifiesta como un espectro de enfermedad que va desde síntomas infrecuentes de espontánea remisión hasta ataques agudos severos y fatales. Hoy en día está claro que en el asma existe infiltración de células inflamatorias, especialmente eosinófilos, en la submucosa de las vías aéreas, en donde parecen jugar un papel muy importante citoquinas proinflamatorias, el interferón gamma (IFN γ), IL-4 e IL-2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el FN- κ B (Imaizumi *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2008; Moffatt, 2008; Mueller *et al.*, 2003; Zhou *et al.*, 2008).

3.3. Inflamación intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal es un término general que se aplica a una serie de dolencias de causa desconocida que afectan al tubo digestivo, fundamentalmente divididos en dos grupos: la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn, similares pero con alguna diferencia importante. La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación crónica autoinmune, de una porción del intestino, principalmente el ileon, aunque puede aparecer en cualquier porción de tracto digestivo, con síntomas como dolor abdominal, gases, diarrea en ocasiones

sanguinolenta, algunas veces estreñimiento, adelgazamiento, pérdida del apetito, fiebre que se presenta por brotes y son de una evolución crónica e imprevisible, lo que puede conducir a úlceras intestinales (vanHogezand *et al.*, 2001). Los pacientes con inflamación intestinal presentan sobre expresión de citoquinas proinflamatorias entre las que destacan IL-1, TNF- α , secretadas por macrófagos activados, IL-8 e IL-12 e IFN γ . Recientemente se encontró que los pacientes tienen aumentados los niveles de IL-18 (Bull, 2003; Werner *et al.*, 2007). Hoy por hoy, la enfermedad de Crohn no es curable, pero sí controlable. Los tratamientos farmacológicos incluyen diversas familias de fármacos que buscan reducir el proceso inflamatorio, como los glucocorticoides, de primera elección en casos agudos, y los inmunosupresores como la azatioprina, la mercaptopurina o el metotrexato, para mantener el efecto a largo plazo. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (Uña de gato), una enredadera de la cuenca del río Amazonas, ha tenido una fuerte herencia de uso en diversos estados de la inflamación, que incluyen entre otros la aplicación en problemas del sistema gastrointestinal (Sandoval *et al.*, 2000). Por otro lado, se encuentran reportes sobre el uso de aceites ω 3, como agentes que disminuyen los niveles de PGs y el proceso inflamatorio (Siguel and Lerman, 1996).

3.4. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): involucra una inflamación crónica de las pequeñas vías aéreas y del parénquima pulmonar, con la presencia de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos e incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación lleva a la fibrosis con estenosis de las pequeñas vías aéreas (bronquitis crónica obstructiva) y destrucción del parénquima pulmonar por la acción de varias proteasas (enfisema) (Hodge *et al.*, 2007).

4. Terapia antiinflamatoria

Existen dos grupos importantes de agentes antiinflamatorios:

4.1. Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides

Son los más potentes antiinflamatorios, actúan sobre la inflamación por diversos caminos, por ejemplo, reducen el número y la activación de eosinófilos, desencadenando la apoptosis de los mismos y disminuyendo algunos de sus factores quimiotácticos

que incluyen las IL-3 y 5, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), eotaxina y la citoquina RANTES (citoquina expresada y secretada en células T normales), entre otras. También reducen la proliferación de linfocitos T, e inducen la apoptosis de los mismos, al disminuir la acción de la IL-2. Disminuyen también la cantidad de monocitos (células presentadoras de antígeno), células dendríticas, mastocitos, y otras células inflamatorias, y por lo tanto inducen una disminución en la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Estos efectos son producidos por diversos mecanismos, que incluyen entre otros la síntesis de proteínas con efecto antiinflamatorio y la inhibición de la síntesis de numerosos factores proinflamatorios y de crecimiento. En este grupo de fármacos se encuentran la dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, cortisona, hidrocortisona, mometasona, entre otros.

4.2. Los analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroides (AINEs)

Los AINEs son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la enzima COX. Estas drogas comparten acciones fármaco-lógicas y efectos indeseables semejantes.

Los AINEs son sustancias capaces de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, algunos también ejercen acciones antipiréticas y analgésicas pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los hacen útiles en el tratamiento de trastornos en los cuales el dolor esta relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio. Estos fármacos se agrupan en varias clases químicas:

- a. Salicilatos: Ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, sulfazalacina o salicilazo sulfapiridina, salicilato de sodio, salicilamida.
- b. Pirazolonas y análogos: Fenilbutazona, pirazinobutazona o feprazona, antipirina o fenasona, aminopirina, dipirona, oxifenbutazona, gamacetofenilbutazona, carudol clofenazona, bumadizona, suxibuzona, azapropazona, metamizol.
- c. Paraminofenol: Paracetamol o acetaminofeno, fenacetina.
- d. Derivados indolacéticos (Indoles): Indometacina, benzydamina, sulindac, acemetacina, proglumetacina, talmetacina.

- e. Derivados arilacéticos o fenilacéticos: Diclofenaco, pirrolacético (ketorolac), piranoacético (etodolac), otros (clometacina).
- f. Fenamatos o arilntranilicos (Fenamatos): Ácido mefenámico, flufenamico, niflúmico, flufenamato de aluminio, talniflumato, floctafenina, glafenina, meclofenamato, ácido tolfenámico, ácido meclofenámico, tolfenámico.
- g. Derivados arilpropiónicos: Ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, indoprofeno, procetofeno, fenbufen, piroprofeno, suprofeno, flurbiprofeno, fenilpropionato de lisina, fenoprofeno, ácido tiaprofénico.
- h. Oxicanes: Piroxicam, tenoxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam.
- i. Derivados del ácido nicotínico: Clonixinato de lisina, isonixina.
- j. Derivados de la naftilalcanonas: Nabumetona.
- k. Derivados de ácidos heterocíclicos: Oxaprozin.
- l. Derivados de la sulfonanilida: Nimesulida.
- m. Derivados de las benzoxazocinas: Nefopam.
- n. Analgésicos opiáceos: Morfina, meperidina, fentanilo, nalorfina, metadona, naltrexona.
- o. Inhibidores selectivos de COX-2: Celecoxib.

En los últimos años las investigaciones han revelado que los efectos indeseables de los AINEs, tales como la toxicidad gastrointestinal y renal, se debían al menos en parte, a la inhibición de la síntesis de PGs en el estómago o en la médula renal. El hecho de la existencia de las dos isoenzimas de la COX en el organismo, podría explicar los efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de la COX-2 y los efectos indeseables (como los gastrointestinales y renales), por la inhibición de la COX-1 (Avram *et al.*, 2009; Bremner and Heinrich, 2002; Renda *et al.*, 2010).

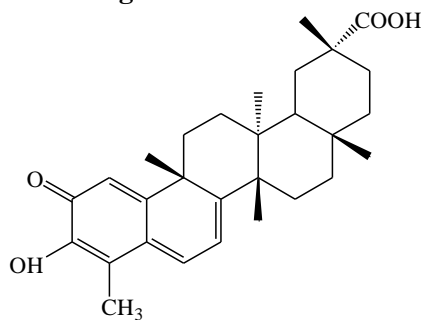
A principios del año 2000, fueron introducidos al mercado AINEs más selectivos, como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, meloxicam, de igual potencia analgésica, en menor tiempo. En los Estados Unidos está aprobado el uso del celecoxib por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el manejo del dolor y la inflamación crónica en la artritis reumatoide (AR) y osteoartritis, en el dolor agudo post-quirúrgico y recientemente como inhibidor del crecimiento tumoral (neoplasia y pólipos del colon, etc.). No obstante, los COX-2 a excepción del celecoxib, fueron retirados del

mercado ya que producían efectos adversos cardiovasculares (FDA, 2005).

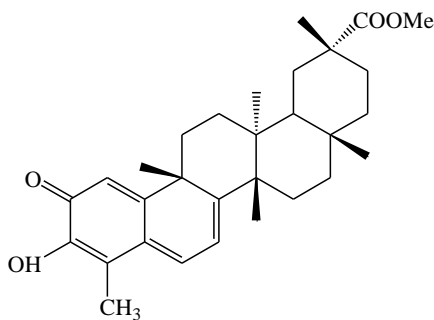
Un estudio con cultivos primarios de células de músculo liso de vías respiratorias humanas (HASM), ha puesto de manifiesto el potente efecto antiinflamatorio de los ligandos PPAR γ , tanto de origen natural (15 deoxiprostaglandina J2, 15-dPGJ2) como sintéticos (TZD: ciglitazona, darglitazona, englitazona y pioglitazona), en el tratamiento de la EPOC y en pacientes con asma que no responden al tratamiento con corticosteroides. El mecanismo de acción al parecer se centra en una atenuación de la respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio, limitando el reclutamiento y la activación de los leucocitos infiltrados, inhibiendo el crecimiento de las células HASM e induciendo apoptosis. Además, los agonistas PPAR γ son más potentes que los esteroides inhibiendo el crecimiento de las células musculares y la producción de factores que estimulan las colonias de granulocitos (GM-CSF) (Patel *et al.*, 2003).

Por otra parte, los agonistas PPAR γ podrían resultar efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Diversas evidencias experimentales sustentan estas hipótesis. En el tejido adiposo mesentérico y la mucosa intestinal se expresan niveles elevados de PPAR γ , particularmente en el intestino grueso. El desarrollo de la EII conlleva una producción importante de las mismas citoquinas inflamatorias y los factores nucleares pro-inflamatorios que se expresan también en las lesiones ateroscleróticas, y que, en este contexto, dan lugar a la inflamación crónica del intestino. La producción de estos factores es regulada por los agonistas PPAR γ sugiriendo que las TZD podrían ser agentes efectivos frente a estas alteraciones intestinales (Bull, 2003).

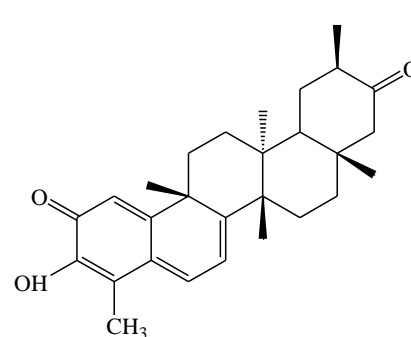
4.3. Agentes antirreumáticos



(1)



(2)



(3)

Entre los medicamentos utilizados se encuentran los antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que generalmente trabajan reduciendo o suprimiendo las respuestas del sistema inmunológico. Estos medicamentos son efectivos reduciendo la inflamación de la artritis reumatoidea pero tienen una serie de efectos secundarios que pueden ser muy severos e incluso, fatales, entre ellos toxicidad al hígado y a la médula ósea, inflamación de los pulmones y un aumento en la susceptibilidad a sufrir infecciones; algunos de estos son: la azatioprina (Imuran), el metotrexato (Rheumatrex) (Feagan *et al.*, 2010); la ciclofosfamida (Cytoxan). Muy usado a resultado el infliximab en la enfermedad de Crohn (Lugening *et al.*, 2001; Ricart *et al.*, 2001; Sandborn and Hanauer, 2002; Katz *et al.*, 2004; Colombel *et al.*, 2010; Affif *et al.*, 2010; Danese *et al.*, 2010; De Bie *et al.*, 2011). También se emplean agentes que bloquean la interleucina-1 que es una proteína que tiene efectos inflamatorios, tal como el Kineret (anakinra).

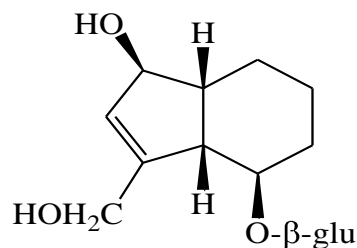
5. Compuestos antiinflamatorios de origen natural

Existen muchos trabajos sobre evaluación de la actividad antiinflamatoria que se han realizado tanto en extractos como en metabolitos secundarios aislados de fuentes naturales. Estos estudios se han realizado guiados a través de diferentes modelos farmacológicos tanto *in vivo* como *in vitro* (Newman *et al.* 2003; Setty and Sigal, 2005).

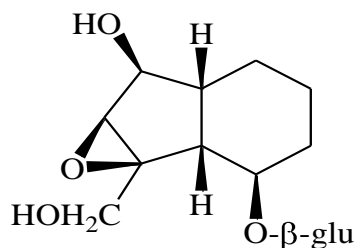
Terpenos y compuestos relacionados: Se ha reportado que un extracto de *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (Celastraceae) inhibía notablemente la síntesis de mRNA y la expresión de las proteínas MMP-3 y MMP-13, inducida por citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-17 y TNF- α en osteoartritis primaria humana (concentración media inhibitoria, IC₅₀ > 5 η g/mL).

Los investigadores sugieren que este extracto puede ser utilizado como fuente para nuevos agentes antiartríticos y protectores de cartílagos de los huesos (Changa *et al.*, 1999; Silvester *et al.*, 2001; Tao and Lipsky, 2000). Huang *et al.*, reportaron en 1988, que tripterina (**1**) aislada de *Tripterygium wilfordii* Hook. f. y pristimerin (**2**) y tingenona (**3**) terpenos aislados de *Maytenus canariensis* (Loes.) Kunk. et Sund. (Celastraceae) inhibían la producción de IL-1 α en monocitos LPS estimulados, con valores de IC₅₀ de 40, 56 y 58 η M, respectivamente.

Iridoides glicosilados como aucubina (**4**) y catalpol (**5**) representan un grupo de monoterpenoides



(4)



(5)

A este grupo de sustancias también pertenecen los ginsenósidos (Gs), un conjunto de metabolitos con potencial actividad anti-inflamatoria, los cuales han sido motivo de decenas de investigaciones encaminadas a elucidar el posible mecanismo de su actividad biológica. Son saponinas triterpénicas, tetracíclicas aisladas de especies vegetales del género *Panax* (Araliaceae) con el esqueleto básico de dammarano-eufano (17 α H) que se biosintetizan a partir del escualeno. Las estructuras de estos compuestos contienen oxígeno en su cadena lateral, generalmente en el carbono-20 (C-20) o formando éteres cíclicos con los C-24 ó C-25.

Wu *et al.*, en 2007, aportaron evidencias del efecto de los ginsenósidos GRd (**6**) y GRb₂ (**7**), compuestos del tipo protopanaxadiol, y de GRg₁ (**8**) y GRe (**9**), derivados de protopanaxatriol, como inhibidores de la inducción de la producción de óxido nítrico (NO) y TNF- α en células microgliales estimuladas con LPS. Los autores indicaron que el posible mecanismo de actividad de estos compuestos es a través de la inhibición de la fosforilación de la quinasa *c-Jun* (JNK) en el grupo amino terminal.

ciclopentano[c]pirano encontrados en varias plantas medicinales orientales. Aucubina previene la producción de TNF- α (IC₅₀ = 101 η g/mL) e IL-6 en monocitos estimulados (IC₅₀ = 190 η g/mL), a través de un mecanismo que involucra el bloqueo de la activación NF- κ B. Catalpol, el principal metabolito obtenido de corteza de *Catalpa ovata* G. Don (Bignoniaceae) fue efectivo en la prevención de la producción de TNF- α , IL1 β e IL-6 en macrófagos estimulados con LPS (An *et al.*, 2002; Fujiwara *et al.*, 1998).

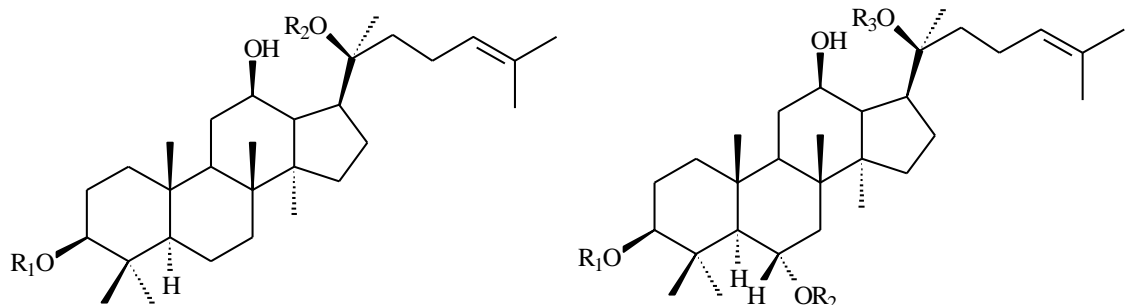
También se encontró un efecto inhibitor de la activación de NF- κ B de los compuestos ensayados. Los investigadores sugieren que estos ginsenósidos poseen un potente efecto antiinflamatorio y son potenciales agentes en enfermedades neurodegenerativas acompañadas de activación microglial (Cho *et al.*, 2001b).

Los flavonoides, una clase de metabolitos aromáticos ampliamente distribuidos en la naturaleza, poseen una gran variedad de efectos biológicos entre los que sobresale la actividad antiinflamatoria (Gerritsen *et al.*, 1995) En 2001, Xagorari *et al.*, reportaron la actividad inhibitoria de TNF- α en macrófagos RAW 264.7 estimulados con LPS de algunos compuestos como luteolina (**10**) (IC₅₀ < 1 μ M) (Fonseca *et al.*, 2010), quercitina (**11**) (IC₅₀ = 1 μ M), luteolina 7-glucósido (**12**) (IC₅₀ \pm 50 μ M, aproximadamente) y del isoflavonoide genistina (**13**) (IC₅₀=5 μ M). Luteonina fue igualmente activo en estudios in vivo disminuyendo la inflamación en oreja de ratones producida por acetato de miristatoforbol (PMA) y ozaxolona.

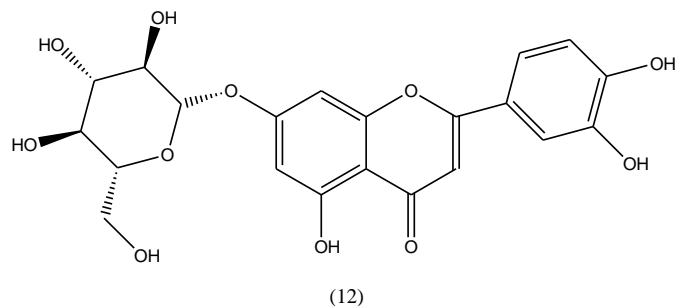
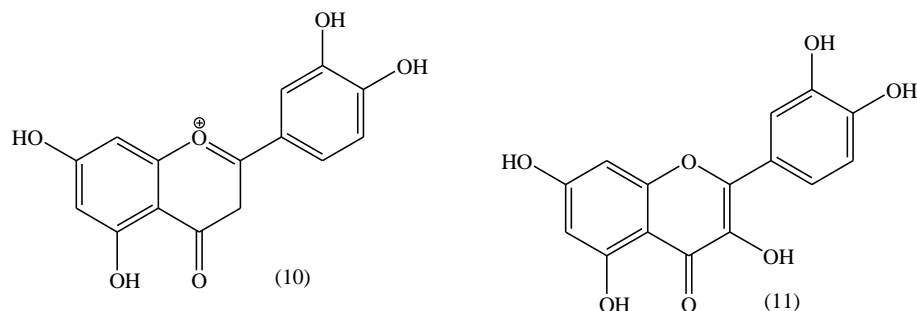
En 1999, Manna *et al.*, demostraron que silymarina, una mezcla de flavonoides bioactivos de *Silybum marianum* (Asteraceae), inhibieron de manera dosis dependiente, la activación de TNF- α inducido y NF- κ B en células de linfoma histocítico humano U-933. Igualmente reportaron el efecto de silymarina (14) sobre la población de linfocitos tiroides en ratones. La administración intraperitoneal de silymarina (10 a 250 mg/kg, una vez al día, por cinco días) produjo un aumento en la población de linfocitos tiroideos de tipo CD4+ y CD8+, a través de un mecanismo que involucra un incremento de la expresión del oncogén *c-myc*. Adicionalmente, silymarina disminuyó significativamente la expresión

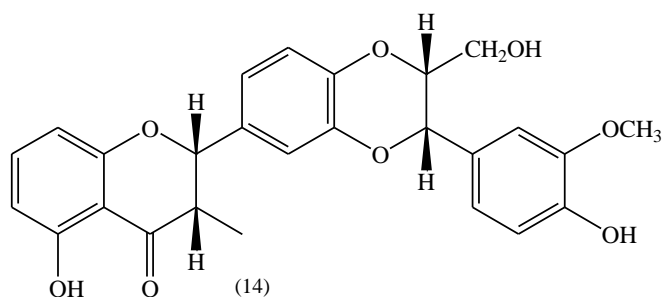
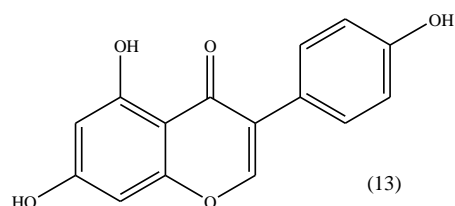
de IL-2 e IL-4, sin afectar la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) en los linfocitos de ratones.

A partir de *Scutellaria baicalensis* Georgi (Lamiaceae), una planta usada en el tratamiento de una variedad de desórdenes inflamatorios tales como: bronquitis, nefritis, hepatitis, asma y dermatitis atópica, se han aislado flavonoides antioxidantes, los cuales han mostrado tener propiedades de inhibir la producción de NO, la expresión de iNOS y los niveles de TNF- α en células RAW 264.7 estimuladas con LPS (Kubo *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 2001).

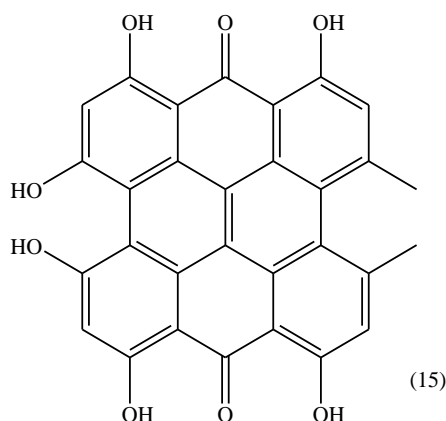


	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂	R ₃
(6) GRd	-Glc ² ----- ¹ Glc	-Glc	(8) GRg ₁	-H	-Glc	-Glc
(7) GRb ₂	-Glc ² ----- ¹ Glc	-Glc ⁶ ----- ¹ Ara (P)	(9) GRe	-H	-Glc ² ----- ¹ Rha	-Glc



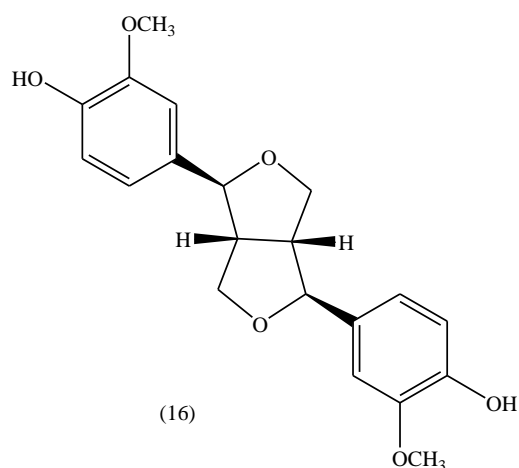


El extracto estandarizado EGb 761 de *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) y algunos de sus flavonoides como quercetina (**11**) mostraron inhibición de la secreción de TNF- α , en macrófagos RAW 264.7 estimulados con LPS, con $IC_{50} > 400$ mg/mL e $IC_{50} < 200$ mg/mL, respectivamente. Adicionalmente, Wadsworth *et al.*, 2001, comprobaron que los extractos de *Ginkgo biloba* suprimen la activación la transcripción del factor de la proteína 1 (AP-1).



Otras sustancias de naturaleza flavonoide han mostrado tener importante actividad antiinflamatoria *in vitro* como el caso de geraniina y corilagina, dos flavonoides aislados del extracto acuoso de té verde (*Acer nikoense* Maxim., Sapindaceae) hierba japonesa

medicinal usada en enfermedades del hígado; hipericina (**15**) componente activo aislado de *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae), mostró actividad inhibitoria significativa de IL-2 en macrófagos estimulados con LPS. Todas estas moléculas revelaron importante actividad biológica con gran habilidad para reducir la respuesta inflamatoria (Kang *et al.*, 2001).



Lignanos aislados de los rizomas de *Coptis japonica* Makino (Ranunculaceae) incluyendo pinresinol (**16**), han tenido un efecto significativo inhibitorio sobre la producción de TNF- α en células RAW 264.7 previamente estimuladas con LPS. Otros

cinco (5) dihidrobenzofuran-neolignanos, woorenosidos (I-V), obtenidos de *Coptis japonica* Makino (Ranunculaceae), son capaces de inhibir a concentración dosis dependiente, la producción de TNF- α en macrófagos estimulados con LPS a una concentración media que va entre 15 a 60 μ M. Otros estudios han demostrado que algunos lignanos, incluyendo salvinina (IC₅₀ = 31,9 μ M) y calocedrina (IC₅₀ > 150 μ M) aislados de madera del tallo de *Pterocarpus santalinus* Buch.-Ham. ex Wall. (Fabaceae), así como también pinoresinol, woorenosido V y lariciresinol glicósido (IC₅₀ entre 50 y 100 μ M), obtenidos de rizomas de *Coptis japonica* Makino, causan inhibición significativa en la producción de TNF- α en macrófagos LPS estimulados (Cho et al., 1998, 2000, 2001a).

A principios del año 1992, se publicó un artículo en el que se da a conocer una recopilación de los resultados generales de varias investigaciones encaminadas a evaluar la actividad antiinflamatoria de varias especies vegetales. Handa et al., 1992, presentan tales resultados en la que se muestra la aplicación de varios modelos y métodos. Para el año 1995, Recio et al., evaluaron la actividad antiinflamatoria de tres compuestos identificados como betulina, ácido betulínico, y ácido ursólico; estos compuestos mostraron actividad antiinflamatoria en los edemas plantares inducidos por carragenina y por serotonina, así como en los edemas auriculares inducidos por TPA. En ese mismo año la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico la planta *Haplophyllum hispanicum* (L.) Spach = *Ruta linifolia* L., Rutaceae, fue evaluada utilizando el modelo del edema plantar inducido por carragenina y el edema auricular inducido por TPA, empleando la fenilbutazona como fármaco de referencia; los resultados de este estudio mostraron que la planta en estudio posee una moderada actividad antiinflamatoria (Prieto et al., 1996; Ulubelen and Öztürk, 2008). La actividad antiinflamatoria de la limonina, la cual fue aislada de los frutos secos de la planta *Evodia rutaecarpa* var. *bodiinieri*, fue evaluada por Matsuda et al., 1998, utilizando los modelos del edema plantar inducido por carragenina y el edema auricular inducido por ácido araquidónico, e indometacina como fármaco de referencia, los resultados de este estudio sugieren que la limonina posee una moderada actividad antiinflamatoria.

El efecto antiinflamatorio de once plantas, utilizadas en la medicina folklórica de Jordania, fue evaluado por Atta and Alkofahi, 1998, utilizando los

modelos del edema auricular inducido por xileno y el granuloma inducido por discos de algodón, los resultados de este estudio mostraron que las plantas *Mentha piperita* L., *Jasminum officinale* L., *Commiphora molmol* (Myrrh), y *Beta vulgaris* L. poseen un moderado efecto antiinflamatorio. Akihisa et al., en 1996, evaluaron la actividad antiinflamatoria de once alcoholes triterpénicos obtenidos a partir de flores de Compositae según el modelo de inflamación inducido por TPA en ratones; todos los compuestos evaluados mostraron moderada actividad inhibitoria de la inflamación encontrándose una ID₅₀ entre 0.1 y 0.8 mg por oreja. En 1999, Alexandre-Moreira et al., evaluaron la actividad antiinflamatoria del extracto en una mezcla hidroalcohólica de la corteza de la planta *Curatella americana* L. a través de los modelos del edema plantar inducido por carragenina, y el edema auricular inducido por TPA (acetato de o-tetradecanoil forbol), utilizando el fármaco indometacina como referencia, los resultados de este estudio demostraron que el extracto administrado por vía intraperitoneal posee una potente actividad antiinflamatoria.

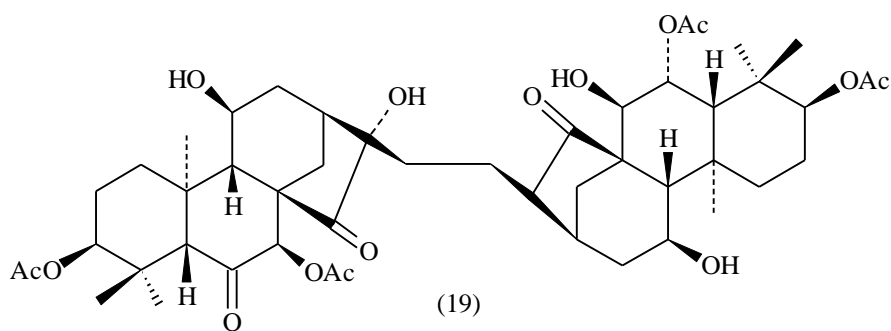
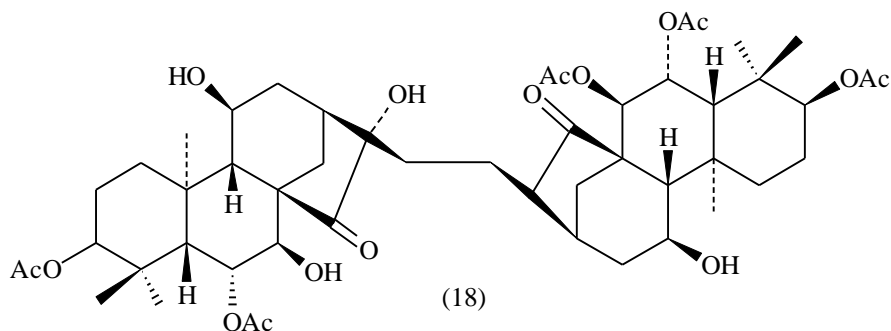
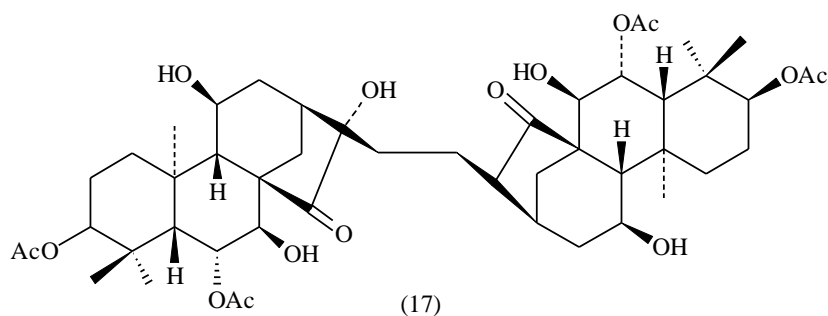
Olajide et al., 2003, evaluaron la actividad antiinflamatoria del extracto en agua de la corteza del tallo de la planta *Bridelia ferruginea* Benth, empleando el modelo del edema plantar inducido por carragenina y el granuloma inducido por discos de algodón, utilizando como fármaco de referencia la indometacina, los resultados de esta evaluación manifestaron que los extractos en agua de la planta anteriormente mencionada poseen una efectiva actividad antiinflamatoria. Janaki et al., 1999, estudiaron los extractos en etanol de las hojas y los frutos de la planta *Aglaia roxburghiana* (Wight & Arn.) Miq, y los triterpenos roxburghiadiol A y B, aislados de la planta mencionada, para evaluar su actividad antiinflamatoria por el modelo del edema plantar inducido por carragenina, utilizando ibuprofeno como fármaco de referencia. Los resultados arrojados por este estudio demostraron que la actividad antiinflamatoria de los extractos es más potente que la del ibuprofeno, a su vez los triterpenos roxburghiadiol A y B mostraron una mayor actividad que los extractos.

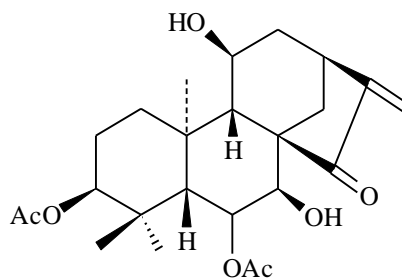
Suárez et al., 2003, demostraron que el extracto acuoso de *Croton malambo* H. Karst., presenta efectos analgésicos y antiinflamatorio significativos.

La planta *Isodon rubescens* (Hemsl.) H. Hara, ha atraído la atención de diversos grupos de investigación, debido a que presenta diversas actividades biológicas, tales como efectos

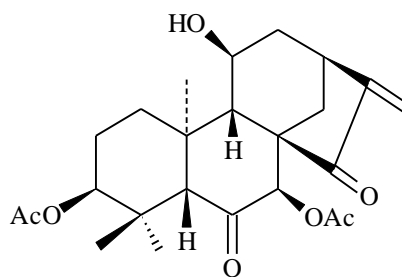
antibacteriano, antiviral y antiinflamatorio. Es una especie endémica de China, perteneciente a la familia Labiatae. Se ha utilizado tradicionalmente en el tratamiento del cáncer. Aún hoy en día, es utilizada por la población local en la provincia de Henan, para el tratamiento de las infecciones bacterianas respiratorias y gastrointestinales, la inflamación y cáncer. En 1977, a partir del extracto estándar de esta planta (que contiene fundamentalmente oridonin, ponigidin, y ácido rosemarínico), se desarrolló con éxito un fitomedicamento utilizado en el tratamiento de los dolores de garganta e inflamación. Investigaciones fitoquímicas previas sobre esta

especie mostraron que los tipos estructurales de metabolitos secundarios varían de acuerdo a los ambientes ecológicos de hábitat de esta planta. Los principales componentes de *Isodon rubescens* son los diterpenos, especialmente los ent-kauranoides y ent-abietanoides, los cuales se reportan bioactivos y citotóxicos. En una investigación realizada por Han *et al.*, 2004, se aisló tres dímeros asimétricos ent-kauranos (**17**, **18**, **19**) y dos compuestos conocidos (**20**, **21**). Las estructuras de los compuestos fueron elucidadas mediante métodos espectroscópicos.





(20)

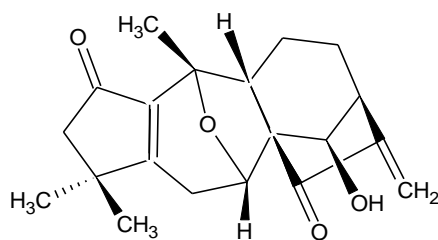


(21)

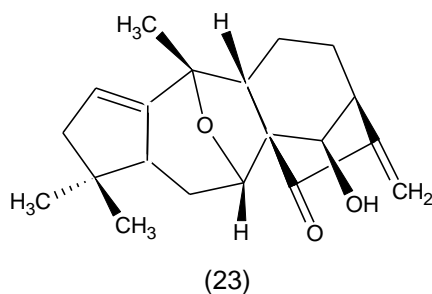
Suárez *et al.*, 2006, reportaron el efecto antinociceptivo del extracto acuoso de *Croton cuneatus* Klotzsch. Los resultados del estudio demostraron que el extracto acuoso de la especie en estudio presentó efectos antiinflamatorios significativos bajo las condiciones experimentales utilizadas.

Thuong *et al.*, en el año 2009, aislaron e identificaron de las hojas de *Croton tonkinensis*

Gagnep., dos nuevos diterpenos (**22**, **23**). Esta especie es conocida por los vietnamitas como “Kho sam Bac Bo”, es un arbusto nativo del norte de Vietnam. Sus hojas secas se usan en la medicina tradicional vietnamita para tratar quemaduras, abscesos, erupciones, dolor abdominal, dispepsia y úlceras gástricas y duodenales. En este estudio se evaluó el efecto antiinflamatorio de cada uno de estos compuestos.

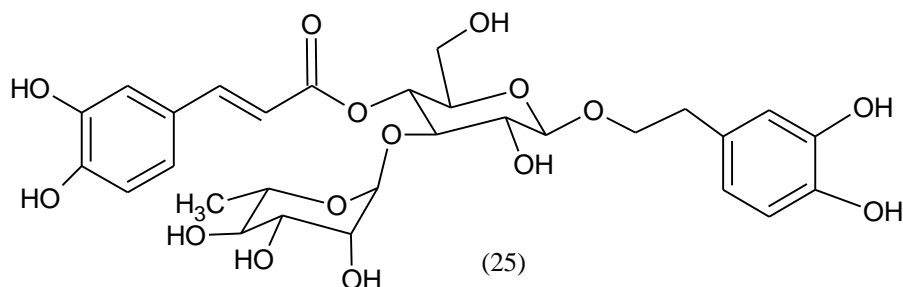
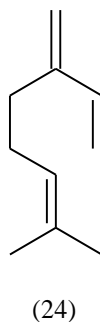


(22)



En el año 2010, se realizaron muchas investigaciones de plantas con uso medicinal antiinflamatorio. A este respecto la especie *Podocarpum desmodium*, es una planta que se ha utilizado en la medicina popular para tratar las enfermedades febriles, tos y heridas sangrantes. El grupo de Zhu *et al.*, 2011, evaluaron el efecto antinociceptivo, antipirético y antiinflamatorio de la especie obteniendo resultados favorables en estudios *in vivo*. El grupo de Tavares *et al.*, 2010, demostraron que el aceite esencial de la especie *Distichoselinum tenuifolium* F. García Mart. & Silvestre, está compuesto principalmente por mirceno (24) y tiene

una actividad fungicida, en particular contra las cepas de *Cryptococcus neoformans* y por dermatofitos. El aceite inhibe de forma significativa la producción de NO inducida por LPS en macrófagos, por lo tanto demuestra *in vitro* propiedades anti-inflamatorias, en concentraciones que no afectan a la viabilidad de las células de mamíferos (0,64 $\mu\text{L/mL}$ y 1,25 $\mu\text{L/mL}$). Se observan sus efectos beneficiosos y su uso en la prevención de enfermedades humanas, especialmente las relaciona-das con las infecciones por hongos y la inflamación.



Gautam *et al.*, 2011, evaluaron los efectos antiinflamatorios del extracto etanólico de *Ajuga bracteosa* Wall. ex Benth., los resultados sugieren que el 70% de extracto posee una prometedora actividad anti-inflamatoria y cuyo mecanismo es posiblemente mediado por la inhibición de la COX-1 y COX-2.

Akdemir *et al.*, 2010, realizaron el estudio fitoquímico de la especie *Verbascum macrocarpum* Boiss. Las partes aéreas de la especie se han utilizado para tratar problemas respiratorios, hemorroides y otros tipos de enfermedades inflamatorias en la medicina tradicional turca. Se encontró que el compuesto aislado Verbascoside (**25**) posee una actividad significativa en la curación de heridas y presenta efectos antinociceptivo y anti-inflamatorios, por vía oral sin provocar ningún tipo de toxicidad aguda.

Lesjak *et al.*, 2011, evaluaron las propiedades antioxidantes de los extractos de metanol de la especie *Juniperus sibirica* Burgsd., de la familia de las Cupressaceae. Se aplicaron diversos análisis que miden la capacidad atrapadora de radicales libres: DPPH, anión hidroxilo, superóxido y óxido nítrico, entre otros radicales. En todas las pruebas de los extractos mostraron un potente efecto antioxidante en comparación con el BHT, un antioxidante sintético conocido. Además de la actividad anterior se observó que la especie cuenta con un potencial inhibitorio hacia la COX-1 y el 12-LOX. Dicha especie podría ser considerada como una prometedora fuente de nuevos compuestos bioactivos naturales, que puede ser utilizado tanto como un complemento alimenticio y un recurso medicinal.

De igual manera, existen algunas alternativas naturales para el tratamiento de la enfermedad reumatoide cuyo mecanismo de acción se basa en suprimir los efectos inflamatorios de la enfermedad, entre ellos se citan los siguientes:

- **Ácidos grasos esenciales omega-3:** Existen estudios científicos que demuestran que los ácidos grasos omega-3 son beneficiosos para las personas que padecen de artritis reumatoidea. Los ácidos grasos omega-3 alivian síntomas tales como la rigidez matutina y la sensibilidad en las articulaciones. También se ha encontrado que ayudan a suprimir la producción de compuestos inflamatorios que son segregados

por las células blancas de la sangre (Arita *et al.*, 2005).

- **Curcumina:** Tiene acción antiinflamatoria significativa, además de propiedades antioxidantes. La curcumina se ha demostrado para ser tan eficaz como la cortisona o el fenilbutasona en ciertos modelos de la inflamación. Se obtiene de la raíz de una planta llamada cúrcuma (*Curcuma longa* L.) que también se conoce como azafrán de la India y turmero, entre otros nombres (Aggarwal and Harikumar, 2009; Romier-Crouzet *et al.*, 2009).
- **Bromelina o bromelaina:** La bromelina es una enzima digestiva proteolítica que contiene azufre y que es extraída del tallo y de la fruta de la planta de piña (*Ananas comosus* (L.) Merr., familia Bromeliáceas). La bromelina posee propiedades antiinflamatorias. Existe evidencia de que la bromelina puede ayudar a reducir la inflamación en pacientes de artritis reumatoidea. Se cree que la acción antiinflamatoria de la bromelaina se debe a la inhibición de compuestos inflamatorios y a la activación de compuestos que descomponen la fibrina, una proteína que promueve la respuesta inflamatoria. La bromelina también inhibe la producción de varios compuestos producidos durante la inflamación que aumentan la hinchazón y causan dolor (Cirelli, 1967).
- **El Jengibre:** El jengibre inhibe la formación de compuestos inflamatorios además de poseer propiedades antiinflamatorias directas. Obtenido de la planta *Zingiber officinale* Roscoe. También actúa como antioxidante. En un estudio llevado a cabo con un grupo de siete pacientes que no habían recibido alivio con medicamentos convencionales se encontró que todos informaron una mejoría sustancial con diversas formulaciones de jengibre (Howell *et al.*, 2006).
- **El Ajo y la cebolla:** contienen compuestos a base de azufre que ayudan en el proceso de reparación de los huesos, cartílagos y el tejido conectivo.
- **Ácido pantoténico (vitamina B5):** se ha encontrado que los niveles de ácido pantoténico de los pacientes de artritis reumatoidea son más bajos que en las

personas que no padecen esta enfermedad. También se ha encontrado que mientras más altos son estos niveles, menor es la severidad de la artritis reumatoidea y por el contrario mientras más bajos los niveles de ácido pantoténico mayor es la severidad de la artritis reumatoidea.

Una síntesis de estudios de plantas medicinales con potencial actividad antiinflamatoria, especialmente especies vegetales reportadas por sus usos en América Latina, aparece consignada en la Tabla 1.

Tabla 1.
Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios de origen natural.

Especies vegetales Familia	Metabolitos secundarios	Actividad biológica	Referencias
<i>Aesculus hippocastanum</i> Hippocastanaceae	Aescina (mezcla de saponinas triterpénicas).	Actividad antiinflamatoria (Inhibir la actividad de PLA ₂ , antagonista del receptor 5-HT ₂).	Bhattaram <i>et al.</i> , 2002; Sirtori <i>et al.</i> , 2001.
<i>Allium sativum</i> L. Liliaceae	Extracto acuoso de los bulbos Compuestos fenólicos.	Actividad antioxidante Inhibición de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias.	Bozin <i>et al.</i> , 2008; Rassoul <i>et al.</i> , 2006.
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f. Liliaceae	Cristal (gel) Taninos y otras sustancias antioxidantes.	Inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β).	Habeeb <i>et al.</i> , 2007; León <i>et al.</i> , 1999; Vázquez <i>et al.</i> , 1996.
<i>Althaea officinalis</i> L. Malvaceae	Polisacáridos, polifenoles, sales minerales formadas por oligoelementos.	Actividad antioxidante.	Kardošová and Machová, 2006.
<i>Annona squamosa</i> L. Annonaceae	Flavonoides, compuestos fenólicos, terpenos, alcaloides, quinonas, cumarinas, antocianidina.	Actividad antiinflamatoria Modelo de analgesia por ácido acético Modelo de granuloma por algodón.	Victoria <i>et al.</i> , 2006.
<i>Aristolelia chilensis</i> Mol. (Stuntz) Elaeocarpaceae	Los resultados muestran aquellas subfracciones ricas en compuestos fenólicos fueron bioactivas.	Actividad antiinflamatoria	Cespedes <i>et al.</i> , 2010.
<i>Berberis aquifolium</i> Pursh Berberidaceae	Inhibidor de la expresión de la enzima MMP-9 inducida por TPA y de IL-6	Actividad antiinflamatoria y actividad antioxidativa	Kim <i>et al.</i> , 2008.
<i>Brassica nigra</i> (L.) W.D.J. Koch. Brassicaceae	Sinigrina (sinigrósido o alilglucosinolato), mucílagos, derivados del fenilpropano, ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico y abundantes lípidos como los ácidos oleico, linoleico, linolénico y erúico.	Acción altamente rubefaciente y revulsiva Actividad antiinflamatoria.	Guarrera, 2005.
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze. Theaceae	Extractos acuosos (<i>Black tea</i>) Compuestos fenólicos.	Actividad Antiinflamatoria vo frete al edema plantar inducido por carragenina Actividad antioxidante.	Nag Chaudhuri <i>et al.</i> , 2005; Rusak <i>et al.</i> , 2008.
<i>Capsicum annuum</i> L. Solanaceae	Compuestos fenólicos, ácido ascórbico y carotenoides.	Antioxidante y antiinflamatoria.	Deepa <i>et al.</i> , 2007
<i>Cnidioscolus chayamansa</i> McVaugh. Euphorbiaceae	Compuestos fenólicos Glicósidos cianogenénicos	Actividad antioxidante y antiinflamatoria	Kuti and Konoru, 2004; 2006.
<i>Croton celtidifolius</i> Baill. <i>C. menthodorum</i> <i>C. cuneatus</i> Klotzsch. Euphorbiaceae	Flavonoides y proantocianidinas Extracto alcoholico Extracto acuoso.	Actividad antiinflamatorio y antioxidante.	Nardi <i>et al.</i> , 2007; Ortega <i>et al.</i> , 1996; Suárez <i>et al.</i> , 2006.

<i>Curcuma longa</i> L. Zingiberaceae	Curcumina.	Actividad inhibitoria de la expresión de moléculas de adhesión, TNF- α , NF- κ B, entre otras.	Aggarwal and Harikumar, 2009; Fahey <i>et al.</i> , 2007.
<i>Dioscorea bulbifera</i> L. Dioscoreaceae	Compuestos esteroidales.	Actividad antiinflamatoria.	Akahori, 1965.
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill. Myrtaceae	Extracto etanólico de las hojas Extracto fenólico, aceites esenciales (cineol o eucaliptol), terpeneol, carburos terpénicos, alcoholes alifáticos, taninos, pigmentos flavónicos, etc.	Actividad antiinflamatoria y antioxidante.	Gómez <i>et al.</i> , 2005; Vazquez <i>et al.</i> , 2008.
<i>Garcinia gardneriana</i> (Planch. & Triana) Zappi Clusiaceae	Extractos orgánicos de hojas y semillas	Actividad antiinflamatoria (Edema pata de ratón)	Castardo <i>et al.</i> , 2008.
<i>Haplophyllum linifolium</i> (L.) G. Don. Rutaceae	Extracto metanólico	Actividad antiinflamatoria Edema auricular en ratón inducido por el TPA.	Schinella <i>et al.</i> , 2008.
<i>Harpagophytum procumbens</i> . Pedaliaceae	Glucósidos amargos de tipo iridoide (2%), entre los que destacan harpagósido o harpagina (éster del ácido cinámico), procumbido y harpágido.	Inhibición de la expresión de iNOS y COX-2 a través de la activación de NF- κ B.	Huang <i>et al.</i> , 2006; Kaszkin <i>et al.</i> , 2004; Kundu <i>et al.</i> , 2005.
<i>Heisteria acuminata</i> (Humb. & Bonpl.) Engl. Olacaceae	Extracto alcoholico	Actividad antiinflamatoria	Ortega <i>et al.</i> , 1996
<i>Kigelia africana</i> (Lam.) Benth Bignoniaceae	Verminosido y verbascosido	Actividad antiinflamatoria (Modulador de la producción de NO, PGE2 y la expresión de iNOS) Actividad antioxidativa Actividad antitumoral	Lee <i>et al.</i> , 2005; Lee <i>et al.</i> , 2006; Santoro <i>et al.</i> , 2008; Xiong <i>et al.</i> , 2000.
<i>Lafoensia pacari</i> A. St.-Hil. Lythraceae	Extracto etanólico de la corteza del tallo	Actividad antiinflamatoria (inhibición de enzimas proinflamatorias)	Rogério <i>et al.</i> , 2008.
<i>Marsdenia condurango</i> . Asclepiadaceae	Extracto alcohólico Glucósidos (condurangoglicósidos).	Actividad antiinflamatoria.	Ortega <i>et al.</i> , 1996.
<i>Morinda citrifolia</i> L. Rubiaceae	Jugo de los frutos Compuestos fenólicos, isoscopoletina, quercetina.	Evaluación de la actividad antiinflamatoria. Evaluación de la actividad antiinflamatoria en un modelo de eritema inducido por radiación UVB.	Liu <i>et al.</i> , 2007; West <i>et al.</i> , 2009.
<i>Piper auritum</i> Kunth. <i>P. lenticillosum</i> C. DC. <i>P. ossanum</i> Piperaceae	Fenil propenóides, aceites, alcaloides, aminos, azúcares reductores, taninos, flavonoides (2"- o- ramnosil 4"- o- metil vitexina) , saponinas, triterpenos esteroides en las hojas y el fruto. Extracto alcoholico.	Actividad antioxidante Actividad antiinflamatoria.	Nair <i>et al.</i> , 1989; Ortega <i>et al.</i> , 1996.
<i>Plantago major</i> L. Plantaginaceae	Hojas espigas y raíces: contiene saponinas, esteroides, glucosido aucubina, emulsina, taninos, flavonoides, mucílagos, polisacáridos del tipo ramnogalacturonano, arabinogalactano y glucomanano, rutina, alcaloides, esencias, resinas.	Inducción de quimiotaxis Actividad antioxidante.	Inngjerdingen <i>et al.</i> , 2005; Lambev <i>et al.</i> , 1981. Ren <i>et al.</i> , 1999; Germosén-Robineau, 2005.
<i>Pluchea carolinensis</i> (Jacq.) G. Don. Asteraceae	Extracto etanólico Glucósidos, triterpenos, aceites esenciales, taninos y	Actividad antioxidante y antiinflamatoria.	Fernández and Torres, 2006; Ringbom <i>et al.</i> 1998; Rosales <i>et al.</i> 1999.

	flavonoides.		
<i>Psidium guajava</i> L. Myrtaceae	Decocción de las hojas (Extracto acuoso) Extracto etanólico Compuestos fenólicos.	Antioxidantes, hepatoprotección, antialérgica, citotóxica, antidiabética y Antiinflamatoria.	Gutiérrez <i>et al.</i> , 2008. Patthamakanokporn <i>et al.</i> , 2008.
<i>Salix sp</i> (<i>S. alba</i> L., <i>S. purpurea</i> L., <i>S. daphnoides</i> Vill. <i>S. pentandra</i> L. y <i>S. fragilis</i> L.) Salicaceae	Extractos de <i>Salix sp.</i> Salicina o salicósido (glucósido de saligenina), salicortina, tremulacina y salirrepósido.	Inhibidora de PGE ₂ y COX-2, TNF- α , IL-1 β , e IL-6, en monocitos LPS estimulados Actividad analgésica.	Fiebich and Chrubasik, 2004; Yunes <i>et al.</i> , 2005.
<i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb. Bignoniaceae	Extracto acuoso, corteza interna de tallo.	Actividad antiinflamatoria.	Byeon <i>et al.</i> , 2008; Böhler <i>et al.</i> , 2008.
<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.f. Celastraceae	Diterpenoides (Triptolido)	Actividad antiinflamatoria Inhibición de citoquinas proinflamatorias (IL2, TNF- α) inhibición de la expresión de iNOS, COX-2.	Brinker <i>et al.</i> , 2007; Tao and Lipsky, 2000.
<i>Turnera ulmifolia</i> L. Turneraceae	Infusión liofilizada	Actividad antiinflamatoria (colitis) Actividad antioxidante	Galvez <i>et al.</i> , 2006.
<i>Ugni molinae</i> Turcz Myrtaceae	Extractos en hexano y diclorometano (Ácido 2 α -hidroxi pentacíclico triterpeno)	Actividad antiinflamatoria tópica (TPA)	Aguirre <i>et al.</i> , 2006.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Rubiaceae	Extracto hidroetanólico de la corteza. Decocción de la corteza (Extracto acuoso).	Respuesta inflamatoria (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina-6 (IL-6) y óxido nítrico (ON) evaluación in vitro e in vivo, Actividad inhibitoria de la expresión de TNF- α , NF- κ B.	Cheng <i>et al.</i> , 2007; Cisneros and Jayo, 2006; Fazio <i>et al.</i> , 2008; Hardin, 2007; Sandoval <i>et al.</i> , 1998; Setty and Sigal, 2005.
<i>Viguiera sylvatica</i> Klatt. Asteraceae	Lactonas sesquiterpénicas (Millerenólido).	Linfoproliferación, producción de NO y la capacidad fagocítica de los macrófagos/macrófagos humanos.	Dupuy <i>et al.</i> , 2008.
<i>Yucca schidigera</i> Roezl ex Ortgies Liliaceae	Saponinas esteroideas, compuestos fenólicos.	Actividad antiinflamatoria (Inhibición de la expresión de iNOS y NF- κ B)	Cheeke <i>et al.</i> , 2006
<i>Zea mays</i> L. Poaceae	El extracto acuoso (infusión).	Actividad diurética <i>in vivo</i> .	El-Ghorab <i>et al.</i> , 2007; Grases <i>et al.</i> 1993; Germosén-Robineau, 2005.

6. Productos naturales para el desarrollo de nuevos medicamentos

Los productos naturales ofrecen una gran diversidad química incomparable con la complejidad estructural y la potencia biológica. Ocupan una región complementaria en el campo de la química farmacéutica comparada con los compuestos de origen sintético. Además de que los productos naturales pueden ser utilizados como medicamentos o plantillas para la producción de medicamentos, también tienen una gran utilidad en el estudio de los blancos moleculares y fisiopatologías de diferentes enfermedades, lo cual se ve reflejado en un mejor entendimiento de estos procesos; como ejemplo se tiene que mediante la elucidación del mecanismo de acción antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico llevó

al descubrimiento de las isoenzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, qué se usó en el desarrollo de nuevos medicamentos antiinflamatorios selectivos COX-2, vistos anteriormente.

La incorporación y utilización de las plantas medicinales en el tratamiento de diversas reacciones inflamatorias, en particular el reumatismo, son prácticas comunes en la medicina tradicional. Hoy día es evidente que el interés por las sustancias anti-inflamatorias de origen vegetal va en aumento, porque ofrecen en algunos casos ventajas en relación a los anti-inflamatorios clásicos, como es la baja incidencia de efectos secundarios. Entre las drogas vegetales utilizadas tradicionalmente en el tratamiento de patologías reumáticas, y estudiadas más recientemente, se pueden citar las siguientes: la

corteza de sauce (obtenida de diversas especies del género *Salix*, principalmente *Salix alba*, *S. purpurea*, *S. daphnoides* y *S. fragilis* (Yunes et al., 2005), la raíz de harpagofito (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn.) (Huang et al., 2006), el cristal de sábila (*Aloe vera*) (Habeeb et al., 2007), la tintura de salvia de playa (*Pluchea carolinensis* (Jacq.) G. Don) (Fernández and Torres, 2006) las hojas de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill.) (Hasegawa et al., 2008), el caisimón de anís (*Piper auritum* Kunth) (Lagarto et al., 2001), las semillas de la mostaza negra (*Brassica nigra* (L.) W.D.J. Koch) (Sujatha and Srinivas, 1995) y las raíces de malvavisco (*Althaea officinalis* L.), esta última empleada desde la antigüedad para contrarrestar las inflamaciones del aparato digestivo, del aparato respiratorio y de la piel (Kardošová and Machová, 2006). A continuación se muestran algunos medicamentos empleados como antiinflamatorios que han sido obtenidos de fuentes naturales:

7. Medicamentos antiinflamatorios obtenidos de fuentes naturales

La aspirina, denominada ácido acetilsalicílico o AAS es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los salicilatos, usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico para el alivio del dolor leve y moderado, antipirético para reducir la fiebre y antiagregante plaquetario indicado para personas con alto riesgo de coagulación sanguínea, principalmente individuos que ya han tenido un infarto agudo de miocardio. Fue obtenido por fuentes naturales y deriva de la *Salicilina* (glicósido de la corteza del sauce blanco usado antiguamente como analgésico).

El pimecrolimus (ascomicina, FK520) es un fármaco inhibidor selectivo de la liberación inflamatoria de las citocinas, desarrollado específicamente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel. El pimecrolimus es un derivado macrolactámico de la ascomicina, un producto macrocíclico natural derivado de *Streptomyces hygroscopicus* var, *Ascomyceticus*. Es una molécula lipofílica con gran actividad antiinflamatoria en la piel y con prácticamente nulo potencial en las respuestas inmunológicas sistémicas. (Alvarado and Beirana, 2003; Hebert et al., 2001)

El tacrolimus, previamente denominado FK506, fue descubierto en Japón durante la investigación de sustancias que fueran inhibidoras de la reacción linfocitaria mixta. Se trata de un agente inmunosupresor del tipo macrólido aislado del

Streptomyces tsukubaensis. Al principio, su uso (abril 1994) fue restringido al trasplante de hígado, aunque pronto se extendió a otros trasplantes y empleado por vía sistémica. En la actualidad ha sido formulado para administración tópica en el tratamiento de la dermatitis atópica. (Spencer et al., 1997)

El Everolimus es un inmunosupresor con propiedades antiproliferativas, deriva de una lactona macrocíclica producida por el *Streptomyces hygroscopicus*. El everolimus se está desarrollando para su utilización en combinación con ciclosporina en microemulsión (Neoral®) para la profilaxis del rechazo en enfermos receptores de un riñón o un corazón, y para la prevención de diversos factores que contribuyen al desarrollo del rechazo crónico del órgano. (Schuler et al., 1997).

El ziconotide es el primer bloqueador neuronal específico que actúa sobre el canal de calcio, bloqueando los canales tipo N de calcio dependiente de voltaje. Es una versión sintética del veneno que libera la concha marina *Conus magus* para aturdir a sus presas y constituye un nuevo analgésico no opioide con indicación aprobada en el tratamiento del dolor crónico intenso, en aquellos pacientes que requieren de analgesia intratecal, refractario a otros tratamientos analgésicos. Es el segundo fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de dolor crónico intenso para pacientes que necesitan terapia intratecal. (Vera et al., 2007)

8. Modelos de evaluación *in vivo* e *in vitro* de la actividad antiinflamatoria

8.1. Modelos de evaluación *in vivo*: Para evaluar la actividad antiinflamatoria *in vivo* se dispone de modelos que varían en la intensidad de la reacción, estos pueden ser:

- Modelos de inflamación aguda
- Modelos de inflamación subcrónica ó crónica (no detallados)

En el estudio de agentes antiinflamatorios se pueden seleccionar otros agentes irritantes que permiten un conocimiento más selectivo de la forma de actuar de la sustancia objeto de estudio, como por ejemplo, bradicinina, histamina y xileno, que provocan una inflamación de origen neurogénico, mientras que el empleo de fenilpropionato de etilo permite estudiar agentes antiinflamatorios con un largo período de latencia, como son los corticoste-

roides (Ríos *et al.*, 2004). Dentro de los modelos de inflamación aguda se pueden emplear tres métodos, cada uno presenta características especiales dependiendo de las condiciones bajo las cuales se realice el estudio. Estos son:

8.1.1. Edema plantar por carragenina: el método por edema plantar por carragenina fue descrito por primera vez por Winter and Porter, 1957. y posteriormente modificado por Sughisita *et al.*, 1981. Ha sido uno de los métodos de mayor utilidad en la discriminación de fármacos antiinflamatorios por su sencillez y reproducibilidad. Consiste en la administración subcutánea de una pseudo solución de carragenina (un muco polisacárido sulfatado extraído del alga marina *Chondrus crispus* y *Gigartina stellata*) a nivel de la aponeurosis plantar de la rata o del ratón. El producto a ensayar se puede administrar por diferentes vías sea intraperitoneal, oral, etc.

La respuesta promovida por la carragenina es de tipo bifásica. La primera fase es mediada a través de la liberación de histamina, serotonina y quininas, mientras la segunda fase está asociada a la liberación de prostaglandinas, bradiquinina, proteasa y lisosoma, con un efecto máximo que se presenta alrededor de 3 h de la inyección de carragenina (Chakraborty *et al.*, 2004).

8.1.2. Protocolo experimental por aceite de croton: Consiste en la administración tópica del aceite de croton, una mezcla de ésteres y otros componentes, los cuales poseen propiedades irritantes. Este método se utiliza farmacológicamente para provocar una inflamación localizada en las orejas de los animales de laboratorio, inflamación que responde a los antiinflamatorios no esteroideos. Puede aplicarse conjuntamente con el colorante azul de Evans con el objeto de determinar la capacidad de la sustancia a evaluar para inhibir la permeabilidad vascular (Hetter, 2000).

8.1.3. Edema auricular en ratón inducido por el 13-Acetato del 12-O-tetradecanoil-forbol (TPA):

Esta técnica, fue descrita por De Young *et al.*, 1989, y modificada por Payá *et al.*, 1993. De los ésteres de forbol que se extraen del aceite de croton (*Croton tiglium* L.) el TPA es el más potente de todos, este posee propiedades irritantes, pro-inflamatorias y promotora de tumores. La aplicación del TPA desencadena todos los eventos propios del proceso inflamatorio: vasodilatación y eritema, extravasación y edema.

A nivel histológico, se produce: agregación plaquetaria, agregación y adherencia de compuestos polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos), migración a la dermis y degranulación de mastocitos. También, se observa la acumulación y migración de leucocitos al compartimiento subcorneal epitelial, particularmente alrededor de los folículos que degenera en la formación de abscesos subcorneales. A partir de 24 h aparece incremento de mitosis en la membrana basal epidérmica, lo que conlleva hiperplasia y engrosamiento epidérmico aparente.

A nivel bioquímico, en minutos y hasta varias horas después, se elevan el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y las PGs E₁, E₂ y F₂. La síntesis proteica del ácido ribonucleico (RNA) y del ácido desoxiribonucleico (DNA) empieza a ser significativa a las 12h y llega al máximo entre 48h. La actividad del TPA parece implicar o ser independiente de la liberación y metabolismo del ácido araquidónico, lo que puede ocurrir simultáneamente con o casualmente subsecuente a la interacción del TPA con un receptor de la proteína quinasa C (PKC) estimulándola de modo análogo al diacilglicerol, su agonista natural.

8.2. Modelos de evaluación *in vitro*

Las células fagocíticas, tales como los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, responden a una variedad de estímulos de membrana por la producción y liberación extracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). Esta secuencia coordinada de reacciones bioquímicas conocida como estallido oxidativo, es iniciada por un incremento en la recaptación de oxígeno seguida por la reducción de un electrón del oxígeno a superóxido (O_2^-) usando nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) o la ubiquinona oxidorreductasa (NADH) como el donador del electrón, en una reacción catalizada por la oxidasa dependiente de NADPH. Los macrófagos juegan un rol crucial modulando la iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria. Un medio por el cual los macrófagos modulan la inflamación es por su capacidad para sintetizar mediadores biológicos, como prostaglandinas y NO, los cuales tienen numerosos efectos cardiovasculares e inflamatorios. (Beckman *et al.*, 1990)

La citotoxicidad es frecuentemente atribuida de forma directa al óxido nítrico (NO), el cual es erróneamente descrito en la literatura biológica como de vida corta y altamente reactivo. Sin embargo la toxicidad del NO es más probable que resulte de la reacción del NO con el radical superóxido (O_2^-) para producir el oxidante poderoso y altamente tóxico radical peroxinitrito ($ONOO^-$) (Beckman *et al.*, 1990). Bajo condiciones fisiológicas, las células producen sólo pequeñas cantidades de NO, por las isoformas constitutivas de la enzima {óxido nítrico sintasa (NOS), neuronal (nNOS) y endotelial (eNOS)}, y sólo cantidades de trazas de especies reactivas de oxígeno (ROS) están disponibles para recoger el NO. En contraste, grandes cantidades de NO son generadas por la isoforma inducible de NOS (iNOS) en diversos escenarios inflamatorios, frecuentemente acompañados de una gran producción de ROS, lo que podría cambiar la química del NO, hacia la formación de $ONOO^-$, anhídrido nitroso (N_2O_3), que son potentes oxidantes, nitrantes y nitrosantes.

El lipopolisacárido (LPS) es un polímero presente en la pared celular de bacterias *Gram-*

negativas que estimula a los macrófagos a que liberen citocinas y NO, siendo por tanto un potente estimulador de inflamación aguda en muchas especies animales. Es por esta razón, que el modelo de estimulación *in vitro* de líneas celulares de macrófagos murinos por el LPS, y la determinación de la inhibición de la producción de NO por compuestos aislados, permite proporcionar una estimación del efecto antiinflamatorio de los mismos.

Una importante actividad de los fagocitos es su habilidad para responder a un estímulo apropiado por la activación del “estallido oxidativo”, el cual comprende el incremento de la recaptación de oxígeno, producción de anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno singlete. Los radicales de oxígeno generados en el estallido oxidativo pueden participar en la inflamación (Baehner *et al.*, 1976).

Conjuntamente con la determinación de nitritos debe ser ensayada la viabilidad por el método colorimétrico del MTT. La sal de tetrazolio, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio bromuro), es una sal de color amarillo soluble en agua, cuyo anillo de tetrazolio es clivado principalmente por enzimas deshidrogenadas presentes en mitocondrias activas (de células viables) produciendo cristales de formazán azul oscuro insolubles en medio acuoso (Mosmann, 1983).

Otros ensayos de evaluación de la actividad antiinflamatoria *in vitro* están dirigidos a cuantificar la expresión de otras enzimas y/o mediadores antiinflamatorios tales como: enzima beta secretasa 1 (BACE-1), proteína C reactiva (PCR), el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), la molécula de adhesión del leucocito al endotelio (ELAM-1), la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1), la metaloproteínasa de la matriz (MMP), el factor nuclear kappa Beta ($NF-\kappa B$), la ornitina descarboxilasa (ODC), las señales de transducción y los activadores de proteínas de transcripción (STAT), el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$), las moléculas de adhesión de las células vasculares (VCAM) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), entre otros bioensayos.

9. CONCLUSION

Los datos de la literatura demuestran que una gran variedad de moléculas de origen natural, poseen la capacidad de inhibir específicamente algunos factores que contribuyen al proceso inflamatorio, tales como:

citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, factores nucleares y otras enzimas inflamatorias como iNOS y COX-2. La industria farmacéutica continúa utilizando las moléculas de origen natural como blancos novedosos en la búsqueda de nuevos

fármacos, aplicando diferentes estrategias tales como: la síntesis orgánica, la semi-síntesis y las aplicaciones de *screening* de alto rendimiento (HTS). Sumado a lo anterior, los avances en quimioinformática, que se basan en el diseño racional de fármacos, permiten acercarse a moléculas más activas a través del estudio de las interacciones ligando-receptor, volviendo a la analogía de la llave-cerradura, logrando de esta manera identificar *in silico* moléculas candidatas con máxima especificidad *in vivo*, mejor biodisponibilidad y menos efectos secundarios.

REFERENCIAS

- Afif W, Loftus Jr EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. 2010. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol** 105: 1133 - 1139.
- Aggarwal BB, Harikumar KB. 2009. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **Int J Biochem Cell Biol** 41: 40 - 59.
- Aguirre MC, Delporte C, Backhouse N, Erazo S, Letelier ME, Cassels BK, Silva X, Alegría S, Negrete R. 2006. Topical anti-inflammatory activity of 2alpha-hydroxy pentacyclic triterpene acids from the leaves of *Ugni molinae*. **Bioorg Med Chem** 14: 5673 - 5677.
- Akahori A. 1965. Studies on the steroidal components of domestic plants-XLIV: Steroidal sapogenins contained in Japanese *Dioscorea* sp. **Phytochemistry** 4: 97 - 106.
- Akdemir Z, Kahraman C, Tatlı I, Akkol E, Süntar I, Keleş H. 2010. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory, antinociceptive and wound healer glycosides from the flowers of *Verbascum mucronatum* Lam. **J Ethnopharmacol** Epub ahead of print. doi:10.1016/j.jep.2010.05.059. (En Prensa)
- Akihisa T, Yasukawa K, Oinuma H, Kasahara Y, Yamanouchi S, Takido M, Kumaki K, Tamura T. 1996. Triterpene alcohols from the flowers of *Compositae* and their anti-inflammatory effects. **Phytochemistry** 43: 1255 - 1260.
- Alexandre-Moreira MS, Piuvezam MR, Araújo CC, Thomas G. 1999. Studies on the anti-inflammatory and analgesic activity of *Curatella americana* L. **J Ethnopharmacol** 67: 171 - 177.
- Alvarado A, Beirana A. 2003. Pimecrolimus, opción terapéutica. **Rev Cent Derm Pascua**. 12: 7 - 14.
- An SJ, Pae HO, Oh GS, Choi BM, Jeong S, Jang SI, Oh H, Kwon TO, Song CE, Chung HT. 2002. Inhibition of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 productions and NF-kappa B Activation in Lipopolysaccharide-Activated RAW 264.7 Macrophages by Catalposide, an Iridoid Glycoside Isolated from *Catalpa ovata* G. Don (Bignoniaceae). **Int Immunopharmacol** 2: 1173 - 1181.
- Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis N.A, Serhan CN. 2005. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. **J Exp Med** 201: 713 - 722.
- Atta A, Alkofahi A. 1998. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. **J Ethnopharmacol** 60: 117 - 124.
- Avram S, Duda-Seiman D, Svab I, Mancas S, Duda-Seiman C, Mihailescu DF. 2009. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs as cyclooxygenase inhibitors: state of the art, barriers and perspectives. **Curr Comp Aided Drug Design** 5: 1 - 12.
- Baehner R, Boxer L, Davis J. 1976. The biochemical basis of nitroblue tetrazolium reduction in normal human and chronic granulomatous disease polymorphonuclear leukocytes. **Blood** 48: 309 - 313.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. 1990. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. **Proc Natl Acad Sci** 87: 1620 - 1624.
- Bergström S, Ryhage R, Samuelsson B y Sjövall J. 1963. Prostaglandins and related factors. 15. The structures of prostaglandin E1, F1a, and F1b. **J Biol Chem** 238: 3555 - 3564.
- Bhattaram VA, Graefe U, Kohlert C, Veit M, Derendorf H. 2002. Pharmacokinetics and Bioavailability of Herbal Medicinal Products. **Phytomedicine** 9: 1 - 33.
- Böhler T, Nolting J, Gurragehaa P, Lupescu A, Neumayer HH, Budde K, Kamar N, Klupp J. 2008. *Tabebuia avellanedae* extracts inhibit

- IL-2-independent T-lymphocyte activation and proliferation. **Transplant Immunol** 18: 319 - 323.
- Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Goran A, Igic R. 2008. Phenolics as antioxidants in garlic (*Allium sativum* L., Alliaceae). **Food Chem** 111: 925 - 929.
- Bremner P, Heinrich M. 2002. Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappaB pathway. **J Pharm Pharmacol** 54: 453-72.
- Brinker AM, Ma J, Lipsky PE, Raskin I. 2007. Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae). **Phytochemistry** 68: 732 - 766.
- Bull AW. 2003. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colon cancer and inflammatory bowel disease. **Arch Pathol Lab Med** 127: 1121 - 1123.
- Byeon SE, Chung JY, Lee YG, Kim BH, Kim KH, Cho JY. 2008. *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effects of taheebo, a water extract from the inner bark of *Tabebuia avellanedae*. **J Ethnopharmacol** 119: 145 - 152.
- Castardo JC, Prudente AS, Ferreira J, Guimarães C, Monached FD, Filho VC, Otuki MF, Cabrini DA. 2008. Anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract and two biflavonoids from *Garcinia gardneriana* leaves in mouse paw oedema. **J Ethnopharmacol** 118: 127 - 135.
- Cespedes C, Alarcón J, Avila J, Nieto A. 2010. Actividad anti-inflamatoria de *Aristolelia chilensis* Mol. (Stuntz) (Elaeocarpaceae). **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat** 9: 127 - 135.
- Chakraborty A, Devi R, Rita S, Sharatchandra K. and Singh T. 2004. Preliminary studies on antiinflammatory and analgesic activities of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. **Indian J Pharmacol** 36: 148 - 150.
- Changa DM, Kuob SY, Laib JH, Changb ML. 1999. Effects of anti-rheumatic herbal medicines on cellular adhesion molecules. **Ann Rheum Dis** 58: 366 - 371.
- Cheeke PR, Piacente S, Oleszek W. 2006. Anti-inflammatory and anti-arthritic effects of yucca schidigera: A review. **J Inflammation** 3: 1 - 7.
- Chen YC, Shen SC, Chen LG, Lee TI, Yang LL. 2001. Wogonin, baicalin and baicalein. Inhibition of inducible nitric oxide synthase anhibitors and lipopolysaccharide. **Biochem Pharmacol** 61: 1417 - 1427.
- Cheng AC, Jian CB, Huang YT, Lai CS, Hsu PC, Pan MH. 2007. Induction of apoptosis by *Uncaria tomentosa* through reactive oxygen species production, cytochrome c release, and caspases activation in human leukemia cells. **Food Chem Toxicol** 45: 2206 - 2218.
- Cho JY, Baik KU, Yoo ES, Yoshikawa K, Park MH. 2000. In vitro anti-inflammatory effects of neolignan woorenosides from the rhizomes of *Coptis japonica*. **J Nat Prod** 63: 1205 - 1209.
- Cho JY, Park J, Kim PS, Yoo ES, Baik KU, Park MH. 2001a. Savinin, a lignan from *Pterocarpus santalinus* inhibits tumor necrosis factor-alpha production and T cell proliferation. **Biol Pharm Bull** 24: 167 - 171.
- Cho JY, Park J, Yoo ES, Yoshikawa KU, Baik K, Lee J, Park MH. 1998. Inhibitory effect of lignans from the rhizomes of *Coptis japonica* var. *Dissecta* on tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. **Arch Pharm Res** 21: 12 - 16.
- Cho JY, Yoo ES, Baik K, Park M, Han B. 2001b. In vitro Inhibitory Effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor alpha (TNF α) production and its modulation by known THF-alpha antagonists. **Planta Medica** 67: 213 - 218.
- Cirelli MG. 1967. Five years of clinical experience with bromelains in therapy of edema and inflammation in postoperative tissue reaction, skin infections and trauma. **Clin Med** 74: 55 - 59.
- Cisneros FJ, Jayo M. 2006. Aqueous extract of *Uncaria tomentosa* (cat's claw) ameliorates ozone induced inflammation. **First International Symposia about Pharmacology of Natural Products and First BLACPMA**. Varadero, Cuba. November 20-24, 2006.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, Van der Woude CJ, Rutgeerts P. 2010. Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn disease. **New Eng J Med** 362: 1383 - 1395.
- Danese S, Fiorino G, Vetrano S, Rando G, Pagano N, Romeo F, Omodei P, Repici A, Rutella S,

- Malesci A. 2009. Infliximab inhibits mucosal pathological angiogenesis in Crohn's disease. **Gastroenterology** 136: 558.
- De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FTM, Damen GM, Kneepkens CMF, Van Rheenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis QF, Tjon a Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kochen JM, Gijsbers CFM, Escher JC, De Ridder L. 2011. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in pediatric Crohn's disease is limited. **Alim Pharmacol Ther** 33: 243 - 250.
- De Young LM, Kheifets JB, Ballaron SJ, Young JM. 1989. Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separated and can be differentially modulated by pharmacologic agents. **Agents Actions** 26: 335 - 341.
- Deepa N, Kaur C, George B, Singh B, Kapoor HC. 2007. Antioxidant constituents in some sweet pepper (*Capsicum annuum* L.) genotypes during maturity. **J Food Sci Technol** 40: 121 - 129.
- Dupuy O, Murillo R, Bonilla J. 2008. Actividad supresora del millerenólido sobre células mononucleares de sangre periférica humana. **Rev Med Chile**. 136: 64 - 72.
- El-Ghorab A, El-Massry KF, Shibamoto T. 2007. Chemical Composition of the Volatile Extract and Antioxidant Activities of the Volatile and Nonvolatile Extracts of Egyptian Corn Silk (*Zea mays* L.). **J Agric Food Chem** 55: 9124 - 9127.
- Esch M. 2000. Investigation of the efficacy of a polyvinyl-pyrrolidone-iodine complex for treatment of digital dermatitis in dairy cows (poster) **Proceeding XI International Symposium on disorders of the ruminant digit**. Parma. Italy.
- Fahey AJ, Adrian Robins R, and Constantinescu CS. 2007. Curcumin modulation of IFN- α and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells. **J Cell Mol Med** 11: 1129 - 1137.
- Fazio AL, Ballén D, Cesari IM, Abad MJ, Arsenak M, Taylor P. 2008. An ethanolic extract of *Uncaria tomentosa* reduces inflammation and B16-BL6 melanoma growth in C57BL/6 mice. **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat** 7: 217 - 224.
- FDA.2005
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/celebrex/celebrex-hcp.htm>
- Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, Bourdages R, MacIntoch DG, Dallaire C, Cohen A, Fedorak RN, Pare P, Bitton A, Saibil F, Anderson F, Donner A, Wong CJ, Zou GY, Vandervoort MK, Hopkins M, Greenberg GR. 2010. Methotrexate for the prevention of antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology** 138: 167 - 168.
- Fernández F, Torres M. 2006. Evaluation of *Pluchea carolinensis* extracts as antioxidants by the epinephrine oxidation method. **Fitoterapia** 77: 221 - 226.
- Fiebich BL, Chrubasik S. 2004. Effects of an ethanolic *Salix* extract on the release of selected inflammatory mediators *in vitro*. **Phytomedicine** 11: 135 - 138.
- Fonseca FA, França CN, Póvoa RM, Izar MC. 2010. Estatinas y accidente cerebrovascular: posibles mecanismos de acción de la protección neurovascular. **Rev Neurol** 51: 551 - 560.
- Fridovich I. 1997. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters. **J Biol Chem** 272: 18515 - 18517.
- Fujiwara A, Mori T, Iida A, Ueda S, Hano Y, Nomura T, Tokuda H, Nishino H. 1998. Antitumor promoting naphthoquinones from *Catalpa ovata*. **J Nat Prod** 61: 629 - 632.
- Funk C. 2001. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. **Science** 294: 1871 - 1875.
- Galvez J, Gracioso JdS, Camuesco D, Vilegas W, Monteiro Souza Brito AR, Zarzuelo A. 2006. Intestinal antiinflammatory activity of a lyophilized infusion of *Turnera ulmifolia* in TNBS rat colitis. **Fitoterapia** 77: 515 - 520.
- Gautam R, Jachak SM, Saklani A. 2011. Anti-inflammatory effect of *Ajuga bracteosa* Wall Ex Benth. mediated through cyclooxygenase (COX) inhibition. **J Ethnopharmacol** 133: 928 - 930.
- Germosén-Robineau L. 2005. **Farmacopea Vegetal Caribeña**. 2a. Ed. Editorial Universitaria, León-Nicaragua. pp. 352-357.
- Gerritsen ME, Carley WW, Ranges GE, Shen CP, Phan SA, Ligon GF, Perry CA. 1995. Flavonoids Inhibit Cytokine-induced Endothelial Cell Adhesion Protein Gene Expression. **Am J Pathol** 147: 278 - 292.

- Gilmore TD. 2006. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. **Oncogene** 25: 6680 - 6684.
- Gómez HA, Gaitán R, Franco LA, Mercado JE, Rodríguez E, Méndez D, Díaz F. 2005. Flora Medicinal del Norte de Bolívar, Colombia: Un Enfoque Cuantitativo y Evaluación Preliminar de la Actividad Antiinflamatoria de Algunas Especies Promisorias. **III Encuentro Nacional de Química de Medicamentos**. (UCV. Caracas, Venezuela. 21 - 23 de Junio).
- Goodman A, Hardman J, Limbird L. 2001. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. 10a. Sección IV, pp 697 - 742. Ed. Mc Graw Hill. New York.
- Grases F., March J. G., Ramis M, Costa-Bauzá A.. 1993. The influence of Zea mays on urinary risk factors for kidney stones in rats. **Phytother Res** 7: 146 - 149.
- Grisham MB, Jourdain D, Wink, DA. 1999. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 276: G315 - G321.
- Guarrera PM. 2005. Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo, and Latium). **Fitoterapia** 76: 1 - 25.
- Gutiérrez R, Mitchell S, Solis R. 2008. *Psidium guajava*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **J Ethnopharmacol** 117: 1 - 27.
- Habeeb F, Stables G, Bradbury F, Nong S, Cameron P, Plevin R, Ferro VA. 2007. The inner gel component of *Aloe vera* suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. **Methods** 42: 388 - 393.
- Han Q, Lu Y, Zhang LI, Zheng QI, Sun H. 2004. Novel ent-kaurane dimers from *Isodon rubescens* var. *rubescens* **Tetrahedron Lett** 45: 2833 - 2837.
- Handa S, Chawla AS, Sharma AK. 1992. Plants with anti-inflammatory activity. **Fitoterapia** 63: 3 - 31.
- Hardin SR. 2007. Cat's claw: An Amazonian vine decreases inflammation in osteoarthritis. **Complement Ther Clin Pract** 13: 25 - 28.
- Hasegawa T, Takano F, Takata T, Niiyama M, Ohta T. 2008. Bioactive monoterpene glycosides conjugated with gallic acid from the leaves of *Eucalyptus globules*. **Phytochemistry** 69: 747 - 753.
- Hebert, MD, Kristyn Anne Warken KA, Robert Cherill R. 2001. Pimecrolimus cream 1%: A new development in nonsteroid topical treatment of inflammatory skin diseases. **Sem Cutaneous Med Surg** 20: 260 - 267.
- Hetter GP. 2000. An examination of the Phenol-Croton oil Peel: Part I. Dissecting the formula. **Plastic Reconstr Surg** 105: 227 - 239.
- Hodge G, Nairn J, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. 2007. Increased intracellular T helper 1 proinflammatory cytokine production in peripheral blood, bronchoalveolar lavage and intraepithelial T cells of COPD subjects. **Clin Exp Immunol** 150: 22 - 29.
- Howell L, Kochhar K, Saywell R, Zollinger T, Koehler J, Mandzuk C, Sutton B, Sevilla-Martiz J, Allen D. 2006. Use of herbal remedies by hispanic patients: Do they inform their physician? **J Am Board Fam Med** 19: 566 - 578.
- Huang FC, Chang WK, Moriarty KJ, Zhang DC, Chang M, He W, Yu KT, Zilberstein A. 1988. Novel cytokine release inhibitors. Part I: triterpenes. **Biorg Med Chem Lett** 8: 1883 - 1886.
- Huang T, Tran V, Duke R, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis B, Duke C. 2006. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF- κ B activation. **J Ethnopharmacol** 104: 149 - 155.
- Imaizumi T, Arikawa T, Sato T, Uesato R, Matsumiya T, Yoshida H, Ueno M, Yamasaki S, Nakajima T, Hirashima M, Sakata K, Ishibashi Y, Toh S, Ohyama C, Satoh K. 2008. Involvement of retinoic acid-inducible gene-I in inflammation of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. **Clin Exp Immunol** 153: 240 - 244.
- Inngjerdingen KT, Debes SC, Inngjerdingen M, Hokputsa S, Harding SE, Rolstad B, Michaelsen TE, Diallo D, Paulsen BS. 2005. Bioactive pectic polysaccharides from *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC., a Malian medicinal plant, isolation and partial characterization. **J Ethnopharmacol** 101: 204 - 214.
- Janaki S, Vijayasekaran V, Viswanathan S, Balakrishna K. 1999. Anti-Inflammatory Activity of *Aglaia roxburghiana* var. *Beddomei* extract and triterpenes

- Roxburghiadiol A and B. **J Ethnopharmacol** 67: 45 - 51.
- Kang BY, Chung SW, Kim TS. 2001. Inhibition of interleukin-2 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by hypericin, an active component of *Hypericum perforatum*. **Planta Medica** 67: 364 - 366.
- Kardošová A, Machová E. 2006. Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides. **Fitoterapia** 77: 367 - 373.
- Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. 1999. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. **Mol Med Today** 5: 123 - 132.
- Kaszkin M, Beck KF, Koch E, Erdelmeier C, Kusch S, Pfeilschifter J, Loew D. 2004. Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. **Phytomedicine** 11: 585 - 595.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. 2004. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. **Am J Gastroenterol** 99: 2385 - 2392.
- Kim S, Kim Y, Kim JE, Cho KH, Chung JH. 2008. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes. **Phytomedicine** 15: 340 - 347.
- Kubo M, Matsuda H, Tanaka M, Kimura Y, Okuda H, Higashino M, Tani T, Namba K, Arichi S. 1984. Studies on *Scutellaria radix*: VII. Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of methanolic extract and flavonoids components from *Scutellariae radix*. **Chem Pharm Bull** 32: 2724 - 2729.
- Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, Surh YJ. 2005. Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. **Cancer Lett** 218: 21 - 31.
- Kuti JO, Konoru HB. 2004. Antioxidant capacity and phenolic content in leaf extracts of tree spinach (*Cnidoscolus* spp.). **J Agric Food Chem** 52: 117 - 121.
- Kuti JO, Konoru HB. 2006. Cyanogenic glycosides content in two edible leaves of tree spinach (*Cnidoscolus* spp.). **J Food Composition Anal** 19: 556 - 561.
- Lagarto A, Silva R, Guerra I, Iglesias L. 2001. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine** 8: 395 - 400.
- Lambev I, Markov M, Pavlova N. 1981. Study of the antiinflammatory and capillary restorative activity of a dispersed substance from *Plantago major* L. **Probl Vatr Med** 9: 162 - 169.
- Lee JH, Lee JY, Kang HS, Jeong CH, Moon H, Whang WK, Kim CJ, Sim SS. 2006. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells. **Arch Pharm Res** 29: 508 - 513.
- Lee JY, Woo ER, Kang KW. 2005. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation. **J Ethnopharmacol** 97: 561 - 566.
- León JE, Rosales VP, Rosales R, Pavón V. 1999. Actividad antiinflamatoria y cicatrizante del ungüento rectal de *Aloe vera* L. (sábila). **Rev Cub Plant Med** 3: 106 - 109.
- Lesjak M, Beara I, Orčić D, Anačkov G, Balog K, Francisković M, Mimica-Duki N. 2011. *Juniperus sibirica* Burgsdorf as a novel source of antioxidant and anti-inflammatory agents. **Food Chem** 124: 850 - 856.
- Liu CH, Xue YR, Ye YH, Yuan FF, Liu JY, Shuang JL. 2007. Extraction and characterization of antioxidant compositions from fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni). **Agric Sci China**. 6: 1494 - 1501.
- Liu K, Gualano RC, Hibbs ML, Anderson GP, Bozinovski S. 2008. Epidermal growth factor receptor signaling to Erk1/2 and STATs Control the intensity of the epithelial inflammatory responses to rhinovirus infection. **J Biol Chem** 283: 9977 - 9985.
- Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. 2001. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. **Gastroenterology** 121: 1145 - 1157.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. 1999. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal

- kinase, and apoptosis. **J Immunology** 163: 6800 - 6809.
- Matsuda H, Yoshikawa M, Linuma M, Kobo M. 1998. Antinociceptive and antiinflammatory activities of limonin isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa* Var. Bodinieri. **Planta Medica** 64: 339 - 342.
- Moffatt MF. 2008. Genes in asthma: new genes and new ways. **Curr Opin Allergy Clin Immunol** 8: 411 - 417.
- Mosmann T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods** 65: 55 - 63.
- Mueller C, Weaver V, Vanden H, August A, Cantorna M. 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands attenuate immunological symptoms of experimental allergic asthma. **Arch Biochem Biophys** 418: 186 - 196.
- Nag Chaudhuri AK, Karmakar S, Roy D, Pal S, Pal M, Sen T. 2005. Anti-inflammatory activity of Indian black tea (Sikkim variety). **Pharmacol Res** 51: 169 - 175.
- Nair MG, Sommerville J, Burke BA. 1989. Phenyl propenoids from roots of *Piper auritum*. **Phytochemistry** 28: 654 - 655.
- Nardi GM, Siqueira JM, Monache FD, Pizzolatti MG, Ckless K, Ribeiro do Valle RM. 2007. Antioxidant and anti-inflammatory effects of products from *Croton celtidifolius* Bailon on carrageenan-induced pleurisy in rats. **Phytomedicine** 14: 115 - 122.
- Nathan C. 2002. Points of control in inflammation. **Nature** 420: 846 - 852.
- Nathan CF. 1987. Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. **J Clin Invest** 80: 1550 - 1560.
- Nelson NA. 1974. Prostaglandin nomenclature. **J Med Chem** 17: 911 - 918.
- Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981 - 2002. **J Nat Prod** 66: 1022 - 1037.
- Olajide OA, Okpako DT, Makinde JM. 2003. Anti-inflammatory properties of *Bridelia ferruginea* stem bark Inhibition of lipopolysaccharide-induced septic shock and vascular permeability. **J Ethnopharmacol** 88: 221 - 224.
- Organización Mundial de la Salud. 2002. **Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional** 2002-2005. WHO/EDM/TRM/ 2002.1. Ginebra.
- Ortega T, Carretero MT, Pascual E, Villar AM 1996. Antiinflammatory activity of ethanolic extracts of plants used in traditional medicine in Ecuador. **Phytoter Res** 10: S121 - S122.
- Patel H, Belvisi M, Bishop D, Yacoub M, Mitchell J. 2003. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. **J Immunology** 170: 2663 - 2669.
- Patthamakanokporn O, Puwastien P, Nitithamyong A, Sirichakwal PP. 2008. Changes of antioxidant activity and total phenolic compounds during storage of selected fruits. **J Food Compos Anal** 21: 241 - 248.
- Payá M, Ferrándiz ML, Sanz MJ, Bustos G, Blasco R, Rios JL, Alcaraz MJ. 1993. Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterránea coast in mice. **Phytother Res** 7: 159 - 162.
- Prieto JM, Recio MC, Giner RM, Máñez S, Massmanian A, Waterman PG, Ríos JL. 1996. Topical anti-inflammatory lignans from *Haplophyllum hispanicum*. **Z Naturforsch C** 51: 618 - 622.
- Rassoul F, Salvetter J, Reissig D, Schneider W, Thiery J, Richter V. 2006. The influence of garlic (*Allium sativum*) extract on interleukin 1 α -induced expression of endothelial intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. **Phytomedicine** 13: 230 - 235.
- Recio MC, Giner RM, Máñez S, Gueho J, Julien HR, Hostettmann K, Ríos JL. 1995. Investigations on the steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from *Diospyros leucomelas*. **Planta Medica** 61: 9 - 12.
- Ren HX, Wang ZL, Chen X, Zhu YL. 1999. Antioxidative responses to different altitudes in *Plantago major*. **Environ Exp Bot** 42: 51 - 59.
- Renda G, Zurro M, Romano M, De Caterina R. 2010. Aspirin-triggered lipoxin in patients treated with aspirin and selective vs. nonselective COX-2 inhibitors. **Br J Clin Pharmacol** 69: 303 - 306.

- Ricart E, Panaccione R, Loftus EW, Tremaine WJ, Sandborn WJ. 2001. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. **Am J Gastroenterol** 92: 722 - 729.
- Ringbom T, Segura L, Noreen Y, Perera P, Bohlin L. 1998. Ursolic acid from *Plantago major*, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. **J Nat Prod** 61: 1212 - 1215.
- Ríos JL, Recio MC, Giner RM, Máñez S. 2004. **Métodos de estudio in vivo de extractos y productos antiinflamatorios**. En Nuevas Fuentes de Antioxidantes Naturales (Rosas A, ed.), CYTED, Caracas. pp. 107 - 116.
- Rogerio AP, Fontanari C, Borducchi E, Keller AC, Russo M, Soares EG, Albuquerque DA, Faccioli LH. 2008. Anti-inflammatory effects of *Lafoensia pacari* and ellagic acid in a murine model of asthma. **Eur J Pharmacol** 580: 262 - 270.
- Romier-Crouzet B, Van De Walle J, During A, Joly A, Rousseau C, Henry O, Larondelle Y, Schneider YJ. 2009. Inhibition of inflammatory mediators by polyphenolic plant extracts in human intestinal Caco-2 cells. **Food Chem Toxicol** 47:1221 - 1230.
- Rosales V, Gross M, Rosales R, García R, León J, Vidal M. 1999. Evaluación farmacológica de *Pluchea carolinensis* Jacq (salvia de playa) en animales de experimentación. **Rev Cub Plant Med** 3: 65 - 67.
- Rusak G, Komes D, Likić S, Horžić D, Kovač M. 2008. Phenolic content and antioxidative capacity of green and white tea extracts depending on extraction conditions and the solvent used. **Food Chem** 110: 852 - 858.
- Safayhi H, Sailer ER. 1997. Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. **Planta Medica** 63: 487 - 493.
- Sandborn WJ, Hanauer SB. 2002. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. **Am J Gastroenterol** 97: 2062 - 2972.
- Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenova Z, Trentacosti AM, Miller MJS. 2000. Cat's Claw Inhibits TNF α Production and Scavenges Free Radicals: Role in Cytoprotection. **Free Rad Biol Med** 29: 71 - 78.
- Sandoval M, Thompson JH, Zhang XJ, Liu X, Mannick EE, Sandowska-Krowicka H, Charbonnet RM, Clark DA, Miller MJS. 1998. Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappa B. **Aliment Pharmacol Ther** 12:1279 - 1289.
- Santoro A, Bianco G, Picerno P, Aquinoa RP, Autore G, Marzocco S, Gazzero P, Lioi MB, Bifulco M. 2008. Verminoside- and verbascoside-induced genotoxicity on human lymphocytes: Involvement of PARP-1 and p53 proteins. **Toxicol Lett** 178: 71 - 76.
- Schinella G, Tournier H, Zaidenberg A. 2008. On the preclinical anti-trypanosomal, anti-inflammatory and toxicological activities of *H. linifolium* (L.) G. Don and its diphyllin derivatives. **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat** 7: 226 - 229.
- Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Häberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreie, MH. 1997. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. **Transplantation** 64:36 - 42
- Setty AR, Sigal LH. 2005. Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. **Seminars Arthritis Rheum** 34: 773 - 784.
- Silvester J, Liacini A, Li W, Dehnade F, Zafarullah M. 2001. Tripterygium wilfordii Hook F extract suppresses proinflammatory cytokine-induced expression of Matrix metalloproteinase genes in articular chondrocytes by inhibiting activating protein-1 and nuclear factor-kB activities. **Mol Pharmacol** 59: 1196 - 1205.
- Siguel EN., Lerman RH. 1996. Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. **Metabolism** 45: 12 - 23.
- Sirtori CR. 2001. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. **Pharmacol Res** 44: 183 - 193.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. 1996. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and 2. **J Biol Chem** 271: 33157 - 33160.
- Spencer CM, Goa KL and Gillis JC. 1997. Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. **Drugs** 54: 925 - 975.
- Suárez A, Blanco Z, Compagnone RS, Salazar-Bookaman M, Zapata V, Alvarado C. 2006. Anti-inflammatory activity of *Croton*

- cuneatus* aqueous extract. **J Ethnopharmacol** 105: 99 - 101.
- Suárez AI, Compagnone RS, Salazar-Bookaman MM, Tillett S, Delle Monache F, Di Giulio C, Bruges G. 2003. Antinoniceptive and Anti-inflammatory effects of *Croton malambo* bark aqueous extract. **J Ethnopharmacol** 88: 11 - 14.
- Sughisita E, Amagaya S, Ogihara Y. 1981 Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of mice and rats. **J Pharmacol Biodyn** 4: 565 - 575.
- Sujatha R, Srinivas L. 1995. Modulation of lipid peroxidation by dietary components. **Toxicology in Vitro** 9: 231 - 236.
- Szekanecz Z, Szucs G, Szanto S, Koch AE. 2006. Chemokines in rheumatic diseases. **Curr Drug Targets** 7: 91 - 102.
- Tao X, Lipsky PE. 2000. The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook.f. **Rheum Dis Clin North Am** 26: 29 - 50.
- Tavares A, Gonçalves M, Cruz M, Cavaleiro C, Lopes M, Canhoto J, Salgueiro L. 2010. Essential oils from *Distichoselinum tenuifolium*: Chemical composition, cytotoxicity, antifungal and anti-inflammatory properties. **J Ethnopharmacol** 130: 593 - 598.
- Tham DM, Wang YX, Rutledge JC. 2003. Modulation of vascular inflammation by PPARs. **Drug News Perspect** 16: 109 - 116.
- Thuong PT, Dao TT, Pham THM, Nguyen PH, Le TVT, Lee KY, Oh WK. 2009. Crotonkinensins A and B, diterpenoids from the vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis*. **J Nat Prod** 72: 2040 - 2042.
- Ulubelen A, Öztürk M. 2008. Alkaloids, coumarins and lignans from *Haplophyllum* species. **Rec Nat Prod** 2: 54 - 69.
- Van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. 2001. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. **Inflamm Bowel Dis** 7: 328 - 337.
- Vázquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. 1996. Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. **J Ethnopharmacol** 55: 69 - 77.
- Vazquez G, Fontenla E, Santos J, Freire MS, Gonzalez-Alvarez J, Antorrena G. 2008. Antioxidant activity and phenolic content of chestnut (*Castanea sativa*) shell and eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) bark extracts. **Industrial Crops Prod.** 28: 279 - 285.
- Vera V, Villanueva V, Samper A, Alarcón M, De Andrés J. 2007. Ziconotide: una alternativa innovadora en el dolor crónico neuropático intenso. **Rev Neurol** 45: 665 - 669.
- Victoria MC, Morón F, Morejón Z, Martínez MJ, López M. 2006. Tamizaje fitoquímico, actividad antiinflamatoria y toxicidad aguda de extractos de hojas de *Annona squamosa* L. [en línea]. **Rev Cub Plant Med** 11(1): http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol11_1_06/pla02106.htm
- Wadsworth TL, McDonald TL, Koop DR. 2001. Effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and quercetin on lypopolysaccharide-induced signalling pathways involved in the release of tumor necrosis factor-alpha. **Biochem Pharmacol** 62: 963 - 974.
- Werner T, Shkoda A, Haller D. 2007. Intestinal epithelial cell proteome in IL-10 deficient mice and IL-10 receptor reconstituted epithelial cells: impact on chronic inflammation. **J Proteo Res** 6: 3691 - 3704.
- West B., Deng S, Palu AK, Jensen CJ. 2009. *Morinda citrifolia* Linn. (Rubiaceae) leaf extracts mitigate UVB-induced erythema. **J Nat Med** 63: 351 - 354.
- Winter CA, Porter CA. 1957. Effect of alteration in side chain upon antiinflammatory and liver glycogens activities of hydrocortisone esters. **J Am Pharm Sc** 46: 515 - 519.
- Wu CF, Bi XL, Yang JY, Zhan JY, Dong YX, Wang JH, Wang JM, Zhang R, Li X. 2007. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF- α production by LPS-activated N9 microglia. **Int Immunopharmacol** 7: 313 - 320.
- Xagorari A, Papapetropoulos A, Mauromatis A, Economou M, Fotsis T, Roussos C. 2001. Luteolin inhibits and endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages. **J Pharmacol Exp Ther** 296: 181 - 187.
- Xiong Q, Tezuka Y, Kaneko T, Li H, Tran LQ, Hase K, Namba T, Kadota S. 2000. Inhibition of nitric oxide by phenylethanoids in activated macrophages. **Eur J Pharmacol** 400: 137 - 144.
- Yunes RA, Filho VC, Ferreira J, Calixto JB. 2005. The use of natural products as sources of new

- analgesic drugs. **Stud Nat Prod Chem** 30: 191 - 212.
- Zhou LF, Zhang MS, Hu AH, Zhu Z, Yin KS. 2008. Selective blockade of NF- κ B by novel mutated I κ B α suppresses CD3/CD28-induced activation of memory CD4⁺ T cells in asthma. **Allergy** 63: 509 - 517.
- Zhu Z, Ma K, Ran X, Zhang H, Zheng C, Han T, Zhang Q, Qin L. 2011. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the petroleum ether fraction from the ethanol extract of *Desmodium podocarpum*. **J Ethnopharmacol** 133: 1126 - 1131.